



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

MEDICAMENTOS E VARIABILIDADE CARDÍACA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

ANA LINDA BORGES

SOB A ORIENTAÇÃO DE

CARLOS FONTES RIBEIRO

MAIO 2012

RESUMO

Introdução: A variabilidade da frequência cardíaca descreve a oscilação entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR) e constitui um método electrocardiográfico não invasivo utilizado como marcador da actividade do sistema nervoso autónomo cardíaco. Está estabelecida a sua relação com inúmeras condições patológicas. Os efeitos de algumas intervenções farmacológicas na variabilidade cardíaca também têm sido estudados, mas os dados são escassos.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica dos desenvolvimentos mais recentes sobre a relação entre medicamentos e variabilidade da frequência cardíaca e das suas implicações na prática clínica.

Desenvolvimento: Numa primeira parte são resumidos alguns conceitos sobre os métodos de medição da variabilidade cardíaca e algumas das situações fisiológicas e patológicas em que estão descritas alterações na variabilidade cardíaca. Analisando, numa segunda parte, a relação entre medicamentos e variabilidade cardíaca, verifica-se que os principais trabalhos são sobre intervenções nas áreas cardiovascular, neurológica e psiquiátrica e sobre a anestesia. Em muitas áreas os dados são contraditórios e há poucos estudos randomizados. Na área cardiovascular têm sido estudadas as alterações associadas aos betabloqueantes, inibidores do sistema-angiotensina-aldosterona e bloqueadores dos canais de cálcio sobretudo na insuficiência cardíaca e na hipertensão. Algumas classes de medicamentos estão tendencialmente associadas a uma redução da variabilidade cardíaca: antiarrítmicos, antiepilépticos e antidepressivos tricíclicos. A variabilidade cardíaca parece estar relacionada com os efeitos secundários dos antipsicóticos. Na anestesia surge como uma ferramenta importante de monitorização da profundidade anestésica.

Conclusões: A variabilidade da frequência cardíaca constitui uma ferramenta importante na avaliação da resposta a intervenções farmacológicas. À luz da evidência atual pode ser utilizada na monitorização anestésica e como marcador de efeitos secundários e níveis plasmáticos dos antipsicóticos. Pela relação que tem com a modulação autonómica, o estudo das alterações da variabilidade cardíaca com diferentes terapêuticas pode ser uma área de investigação promissora pelo seu potencial impacto na história natural das doenças.

PALAVRAS CHAVE

Variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade cardíaca, sistema nervoso autónomo, fármacos

REVISÃO

A variabilidade da frequência cardíaca descreve a oscilação entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR), intimamente relacionados com a influência do Sistema Nervoso Autônomo, constituindo uma medida simples e não invasiva utilizada como marcador da modulação autonômica do coração.

A relevância clínica da variabilidade da frequência cardíaca foi pela primeira vez abordada em 1965 quando se verificou que alterações entre os intervalos RR se relacionavam com o sofrimento fetal, antes ainda de haver alterações na frequência cardíaca. Desde então, diversos estudos têm demonstrado que a variabilidade cardíaca baixa está associada ao desenvolvimento de neuropatia autonômica em doentes diabéticos e, ainda, que é um fator preditor da mortalidade após o enfarte agudo do miocárdio.

Mais recentemente a variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada, não só no estudo de algumas condições como envelhecimento, resposta ao exercício físico, terapêutica hormonal de substituição, em indivíduos saudáveis, mas também no estudo de patologias como enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, morte súbita, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, apneia obstrutiva do sono, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, epilepsia, insuficiência renal. Os efeitos de algumas intervenções farmacológicas na variabilidade cardíaca também têm sido estudados, mas os dados são escassos e algumas vezes contraditórios.

Com este trabalho procurou-se fazer uma revisão bibliográfica dos desenvolvimentos mais recentes sobre a relação entre medicamentos e variabilidade da frequência cardíaca e das suas implicações na prática clínica.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases de dados de referências científicas (Pubmed, SciELO), selecionando os artigos de revisão, ensaios clínicos e metanálises mais relevantes e consistentes. Numa primeira fase foram pesquisados os artigos com as palavras-chave “heart rate variability” e posteriormente os artigos mais recentes (desde 2002) com referência a intervenção farmacológica. Por último a pesquisa foi repetida para patologias ou grupos farmacológicos específicos.

Sistema nervoso autónomo e variabilidade da frequência cardíaca

O Sistema Nervoso Autónomo faz parte do Sistema Nervoso Periférico e funciona como um sistema de controlo involuntário sobretudo de funções viscerais. Desempenha funções no controlo da temperatura, frequência respiratória, frequência cardíaca e da pressão arterial, diâmetro pupilar, salivação, motilidade e secreção gastrointestinais, esvaziamento vesical (Guyton e Hall 2006). Exerce um papel importante na regulação de mecanismos fisiológicos do organismo humano não só em situações fisiológicas como também em situações patológicas.

Classicamente, o Sistema Nervoso Autónomo divide-se no Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático, normalmente com ações complementares no mesmo órgão que se contrabalançam, contribuindo para a manutenção da homeostasia.

A nível cardíaco, modula de forma importante as atividades eléctricas e contrácteis do miocárdio. Na maioria das situações fisiológicas, o Sistema Nervoso Simpático promove o cronotropismo cardíaco aumentando a frequência da despolarização cardíaca, enquanto que o Parassimpático inibe o cronotropismo, através da hiperpolarização das células pacemaker (Sztajzel 2004).

O coração não é um metrónomo, existem pequenas variações entre batimentos cardíacos que são normais e que refletem a capacidade do coração responder a múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais. A variabilidade da frequência cardíaca descreve esta oscilação entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR) e está intimamente relacionada com a influência do Sistema Nervoso Autónomo. Constitui, como tal, uma

medida simples e não invasiva utilizada como marcador da modulação autonómica do coração (Vanderlei et al 2009).

Uma elevada variabilidade da frequência cardíaca é sinal de boa adaptação, característica de um indivíduo com mecanismos autonómicos eficientes. Uma baixa variabilidade traduz, na maioria dos casos, mecanismos autonómicos inadequados (Vanderlei et al 2009).

Métodos de medição da variabilidade cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca é medida electrocardiograficamente através das variações entre intervalos RR consecutivos, de origem sinusal. As medições podem ser feitas por curtos períodos ou durante as 24 horas (Sztajzel 2004).

Em 1996 a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e a Sociedade Norte-Americana de Eletrofisiologia e Pacing (NASPE) definiram e estabeleceram padrões para a medição e interpretação da variabilidade da frequência cardíaca. A análise pode ser feita por métodos lineares e não lineares (Task Force of ESC and NASPE 1996).

i. Métodos lineares

Os métodos lineares podem ser divididos em dois tipos: análise no domínio de tempo (*time domain analysis*), através de índices estatísticos e geométricos, e análise no domínio de frequência (*frequency domain analysis*) (Tabela 1).

Através dos métodos de análise no domínio de tempo são medidas as alterações da frequência cardíaca ao longo do tempo ou os intervalos entre ciclos cardíacos normais (intervalos RR normais, denominados NN e definidos como aqueles cuja origem é na despolarização do nódulo sinusal) (Sztajzel 2004). Os índices estatísticos são obtidos através da determinação dos intervalos RR ou calculados através das diferenças entre os intervalos NN (Task Force of ESC and NASPE 1996). Os índices geométricos apresentam os intervalos RR em padrões geométricos e são menos dependentes da qualidade de registo dos dados, no entanto só podem ser utilizados em registos com duração superior a 20 minutos (Sztajzel 2004).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência descreve as oscilações periódicas da frequência cardíaca, decomposta em diferentes frequências e amplitudes, e fornece informação sobre a intensidade relativa dessas oscilações no ritmo sinusal cardíaco. A análise no domínio da frequência pode ser comparada à decomposição que um prisma faz da luz branca. Esta análise pode ser feita de duas formas: por método não paramétrico (Transformação rápida de Fourier – FFT) ou por um método paramétrico (estimativa autorregressiva) (Sztajzel 2004).

MÉTODOS LINEARES	Análise no Domínio de Tempo			
	Índices estatísticos		Índices geométricos	
	SDNN	desvio padrão de todos os intervalos NN	Histograma das 24 horas	relação entre número total de intervalos RR detectados e a VFC nas 24 horas
	SDANN	desvio padrão das médias dos intervalos NN em cada 5 minutos do registro total		
	SD	desvio padrão das diferenças entre intervalos NN consecutivos	Índice triangular da VFC	histograma que relaciona VFC, moda e número total dos intervalos RR
	RMSSD	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos NN		
	pNN50	percentagem de intervalos NN consecutivos cuja diferença é superior a 50ms		
	Análise no Domínio da Frequência			
	Potência total	variância de todos os intervalos NN		
	VLF	frequência muito baixa		
	LF	frequência baixa		
	HF	frequência alta		
	LF/HR	relação entre frequência baixa e alta		

Tabela I – Parâmetros dos métodos lineares

ii. Métodos não lineares

Os métodos não lineares são baseados na teoria do caos e fractais. Os sistemas humanos, devido à sua natureza complexa e dinâmica, tendem a comportar-se como não lineares. As teorias dos sistemas não lineares têm sido progressivamente utilizadas para

interpretar, explicar e prever o comportamento de fenómenos biológicos (Sztajzel 2004) e fenómenos não lineares estão certamente na gênese da variabilidade da frequência cardíaca (Task Force of ESC and NASPE 1996).

Alguns dos métodos não lineares utilizados para analisar a variabilidade da frequência cardíaca são: gráficos de Poincaré, expoente de Lyapunov, entropia (Task Force of ESC and NASPE 1996), análise de flutuações depurada de tendências, função de correlação, dimensão de correlação, expoente de Hurst (Rajendra Acharya et al 2006; Vanderlei et al 2009).

Os métodos não lineares para análise da variabilidade da frequência cardíaca exigem medições eletrocardiográficas de duração maior. Constituem ferramentas promissoras mas complexas. São necessários ainda alguns avanços em termos de tecnologia e standardização para a interpretação destes métodos (Task Force of ESC and NASPE 1996).

Relação entre a fisiologia cardíaca e os componentes da variabilidade da frequência cardíaca

O sistema nervoso autónomo desempenha um papel primordial na frequência e variabilidade cardíacas. A influencia do sistema nervoso parassimpático é feita através da libertação de acetilcolina pelo nervo vago que diminui a frequência dos potenciais de ação gerados e transmitidos pelas células cardíacas de condução e musculares. A ação do simpático é exercida através da libertação de epinefrina e norepinefrina que aceleram a despolarização e contractibilidade cardíacas (Guyton and Hall 2006). Em repouso, o tónus vagal prevalece e as variações cardíacas estão dependentes sobretudo da modulação vagal (Task Force of ESC and NASPE 1996).

Os métodos de análise no domínio de tempo são uma boa estimativa da variabilidade global da frequência cardíaca. Os índices estatísticos SDNN e SDANN refletem a variabilidade em registos de longa duração, enquanto que os índices RMSSD e pNN50 correspondem a variações de curta duração e estão mais relacionados com alterações autonómicas mediadas pelo vago (Sztajzel 2004).

Na análise no domínio de frequência, a variabilidade entre os intervalos RR corresponde à soma das quatro bandas espectrais: LF, HF, ULF e VLF (Malliani et al 1994). A atividade eferente vagal contribui maioritariamente para o componente HF que constitui, desta forma, um marcador da modulação vagal. Induzem um aumento de HF a respiração assistida, a estimulação fria da face e estímulos rotacionais. (Task Force of ESC and NASPE 1996) O componente LF é modulado pelo simpático e pelo parassimpático e a sua interpretação é mais controversa; alguns autores consideram-no uma medida de modulação

simpática (Malliani et al 1994) mas a leitura mais consensual é que reflete uma combinação das atividades simpática e parassimpática. No entanto, em termos práticos um aumento do componente de LF é considerado como sendo consequência da atividade simpática (Sztajzel 2004). Observa-se um aumento de LF durante o tilt a 90° e ortostatismo (Task Force of ESC and NASPE 1996). O índice LF/HF reflete o balanço simpático-parassimpático total e é utilizado como marcador deste balanço. O componente ULF pensa-se que está relacionado com ritmos circadianos e neuroendócrinos. O componente VLF aparece como um determinante de atividade física e é proposto como um marcador de atividade simpática (Sztajzel 2004).

Existem correlações estabelecidas entre índices das análises no domínio de tempo e de frequência: o RMSSD e o pNN50 relacionam-se com o HF, o SDNN e o SDANN com a potência total e com o ULF (Kleiger et al 1992, Stein et al 1994).

Importância clínica da variabilidade da frequência cardíaca

A relevância clínica da variabilidade da frequência cardíaca foi abordada pela primeira vez por Hon e Lee (1965) quando verificaram que alterações entre os intervalos RR se relacionavam com o sofrimento fetal, antes ainda de existirem alterações na frequência cardíaca.

Desde então, esta medida tem sido cada vez mais utilizada como uma ferramenta clínica no estudo de situações fisiológicas e patológicas.

a) Situações fisiológicas e ocupacionais

Em indivíduos saudáveis, verificam-se alterações na variabilidade da frequência cardíaca com o envelhecimento, exercício físico e em certas profissões.

Com o envelhecimento verifica-se uma atenuação das respostas cronotrópicas vago-mediadas, o que se traduz por uma redução da variabilidade cardíaca (Ferrari 2002).

O exercício físico é responsável pelo aumento da variabilidade cardíaca (Sandercock et al 2005). Quando se inicia a atividade física há um aumento da frequência cardíaca e uma redução do tónus vagal, mas com a continuação do exercício verifica-se um aumento progressivo do tónus vagal e uma atenuação da atividade simpática (Brenner et al 1998). Programas regulares de exercício demonstraram aumento da variabilidade cardíaca também em doentes com patologia cardiovascular como antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca (Routledge et al 2010).

A atividade física regular parece atenuar os efeitos do envelhecimento na variabilidade da frequência cardíaca (Melo et al, 2005).

A nível ocupacional, há estudos que demonstraram que trabalhadores com exposição a tóxicos ou que desempenhem tarefas em espaços fisicamente perigosos, trabalhadores por turnos ou trabalhadores sujeitos a um nível elevado de stresse têm menor variabilidade da frequência cardíaca (Togo and Takahashi 2009).

Uma variabilidade cardíaca baixa foi identificada como um indicador forte do risco de eventos adversos em indivíduos saudáveis, refletindo o papel vital do sistema nervoso autónomo na manutenção da saúde (Pumprla et al 2002).

b) Condições patológicas

Diversos estudos têm demonstrado a existência de alterações na variabilidade da frequência cardíaca na diabetes, na obesidade e em patologias cardiovascular, respiratória, neurológica, psiquiátrica, na insuficiência renal e na doença de Fabry.

A relação entre variabilidade cardíaca e diabetes está descrita desde os trabalhos de Ewing et al (1970) que utilizaram medidas de diferenças entre os intervalos RR para detectar neuropatia autonómica diabética. A evidência mais recente continua a apoiar que a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca se relaciona com a neuropatia diabética autonómica e que pode ser utilizada como uma ferramenta na sua avaliação (Manzella e Paoliso 2005). Os diabéticos apresentam um decréscimo temporal da variabilidade cardíaca mais rápido que os indivíduos não diabéticos, o que pode refletir o compromisso cardiovascular destes doentes (Schroeder et al 2005).

Riva et al (2001) estudaram a obesidade nos adolescentes, verificando que neste grupo existia uma diminuição da variabilidade cardíaca, refletindo um aumento da atividade simpática e uma redução do tónus vagal.

Dentro da patologia cardiovascular, existem estudos publicados sobre as alterações na variabilidade da frequência cardíaca no síndrome coronário agudo, na insuficiência cardíaca, na hipertensão arterial e na morte súbita.

A relação entre a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e o risco de mortalidade após enfarte agudo do miocárdio está descrita desde 1978, com os estudos de Wolf et al. Após um enfarte do miocárdio verifica-se diminuição da variabilidade cardíaca (Larosa et al 2008, Pecyna 2006). Esta redução constitui um marcador do desequilíbrio autonómico, refletindo provavelmente tanto uma redução da atividade parassimpática como um aumento da atividade simpática (Bigger et al 1995). Segundo uma metanálise de Buccelletti et al (2009) um SDDN baixo após um enfarte está associado a uma elevação da taxa de mortalidade a 3 anos.

Na insuficiência cardíaca, uma baixa variabilidade cardíaca está associada a maior mortalidade (Bilchick et al 2002).

A utilização da variabilidade cardíaca como preditor de morte súbita ou de arritmias é mais controverso. Se alguns estudos apontavam como uma boa ferramenta de estratificação de risco (Hohnloser et al 1997), artigos mais recentes afirmam que o valor positivo preditivo dos índices medidos é baixo (Kudaiberdieva et al 2007) e que devem ser utilizados em combinação com outras metodologias de estratificação de risco (Naccarella et al 2000).

Comparativamente a indivíduos saudáveis, os hipertensos apresentam menor variabilidade cardíaca (Menezes et al 2004). Por outro lado, uma variabilidade cardíaca baixa constitui um factor preditor independente do desenvolvimento de hipertensão arterial (Terathongkum e Pickler 2004).

Os doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica apresentam menor variabilidade cardíaca à medida que a doença progride (Paschoal et al 2002) e a utilização de ventilação

mecânica não invasiva noturna continuada parece aumentar a variabilidade cardíaca nos doentes com esta patologia (Sin et al 2007).

Na apneia obstrutiva do sono (AOS) existe uma hiperatividade do sistema nervoso simpático durante o sono. A análise da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo parece constituir uma ferramenta no rastreio e na estratificação da gravidade da AOS (Roche et al 1999).

Dentro da patologia neurológica, estão estudadas algumas relações entre alterações na variabilidade cardíaca e acidente vascular cerebral, demências, esclerose múltipla, epilepsia e cefaleias.

A diminuição noturna da variabilidade cardíaca parece constituir um marcador de risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral em indivíduos saudáveis, provavelmente através do aumento do risco de arritmias decorrente da diminuição da atividade parassimpática (Binici et al 2011). A variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada como ferramenta de avaliação da disfunção autonómica após acidentes vasculares cerebrais isquémicos ateroscleróticos (Chen et al 2011, Chen et al 2012).

No campo das demências, segundo Allan et al (2007), na doença de Parkinson e na demência com corpos de Lewy existe uma disfunção autonómica considerável, na demência vascular a evidência de disfunção autonómica era pequena e na doença de Alzheimer não se verificaram alterações na variabilidade cardíaca.

Nos pacientes com esclerose múltipla existe uma diminuição dos parâmetros de análise no domínio de tempo (Tombul et al 2011).

Na epilepsia verifica-se um desequilíbrio do balanço autonómico, com uma diminuição do componente vagal e um aumento do LF, traduzindo maior atividade simpática.

A avaliação da variabilidade cardíaca nestes pacientes constitui um preditor de morbidade e de mortalidade cardíacas (Lotufo et al 2012). O síndrome de Dravet, uma encefalopatia epiléptica relacionada com mutações do gene que codifica canais de sódio a nível neuronal, está associado a uma variabilidade cardíaca mais baixa, comparativamente a outras formas de epilepsia, o que pode ajudar a explicar a maior taxa de morte cardíaca súbita destes doentes (Delogu et al 2011).

A doença ou coreia de Huntington é um distúrbio neurológico degenerativo hereditário e raro em que existe diminuição da variabilidade da frequência cardíaca desde estádios mais moderados da doença e parece existir uma relação inversa entre a severidade da sintomatologia e a modulação cardiológica vagal (Andrich et al 2002).

Nos doentes com enxaqueca, a variabilidade RR encontra-se significativamente diminuída durante as crises (Shechter et al 2002). Já nos pacientes com cefaleia em salvas, parece existir uma diminuição da variabilidade cardíaca de base, agravada durante as crises (Micieli et al 1993).

Nos doentes com esquizofrenia os parâmetros relacionados com modulação parassimpática apresentam-se diminuídos (Bär et al 2007). Nas crises psicóticas agudas, os doentes apresentam RMSSD e HF francamente reduzidos e mantém a variabilidade cardíaca inalterada durante o desempenho de tarefas mentais, contrariamente aos controlos saudáveis em que existe uma diminuição da variabilidade com o aumento da complexidade da tarefa (Valkonen-Korhonen et al 2003).

A depressão associa-se a uma menor variabilidade da frequência cardíaca e esta associação é inversamente proporcional à severidade da depressão (Kemp et al 2010). Por outro lado, após eventos coronários, os doentes deprimidos apresentam maior dificuldade na

recuperação da variabilidade cardíaca (Glassman et al 2007) e esta patologia é considerada como um factor de risco de mortalidade e morbidade cardíaca (Carney et al 2002).

Nos distúrbios de ansiedade e pânico também se verifica uma redução da variabilidade cardíaca (Friedman e Thayer 1998).

Em doentes com o diagnóstico de fibromialgia existe uma diminuição noturna da variabilidade da frequência cardíaca e alguns parâmetros relacionam-se com a severidade da dor e com a sintomatologia predominante, o SDNN com a obstipação e a média de NN com depressão (Lerma et al 2011).

Na área da patologia renal, há estudos que apontam para que os doentes com doença renal crónica estágio 4 (sobretudo os que têm anemia associada) têm diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (Furuland et al 2008) e que os doentes sob terapêutica de substituição da função renal apresentam menor variabilidade cardíaca, o que pode ajudar a explicar o maior número de casos de morte súbita nesta população (Ranpuria et al 2008).

A doença de Fabry é uma doença genética caracterizada pela ausência ou deficiência da enzima alfa-galactosidase e que provoca a acumulação do substrato da enzima em vários sistemas e órgãos, nomeadamente no rim, coração e sistema nervoso autónomo. Nesta doença a variabilidade da frequência cardíaca encontra-se diminuída (Pintos-Morell e Beck 2009).

Medicamentos e variabilidade da frequência cardíaca

Com o número crescente de estudos dedicados à investigação da variabilidade da frequência cardíaca e das suas implicações clínicas, os efeitos de algumas intervenções farmacológicas também têm despertado interesse na comunidade científica, mas os dados são escassos e por vezes contraditórios.

Fazendo uma revisão das publicações dos últimos 10 anos sobre fármacos e a variabilidade da frequência cardíaca verifica-se que os principais estudos são sobre intervenções nas áreas cardiovascular, neurológica e psiquiátrica e sobre a anestesia.

I. Terapêutica hormonal de substituição

Os resultados dos estudos dos efeitos da terapêutica hormonal na variabilidade cardíaca têm sido heterogêneos e controversos. Alguns autores não verificam modificações nos índices de variabilidade (Carnethon et al 2003, Fernandes et al 2005, Virtanen et al 2000).

Segundo Neves et al (2007), nas mulheres pós menopausicas sob terapêutica com estrogénios o processo de diminuição da variabilidade cardíaca com o envelhecimento parece estar atenuado, sobretudo pela redução de atividade simpática. Estes dados são concordantes com os estudos de Liu et al (2003) e Yildirim et al (2001).

Christ et al. (2002) observaram uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca apenas no subgrupo que recebeu estrogénios e progesterona. Já Neves et al (2007) notaram uma relação mais significativa no subgrupo a fazer estrogénios.

A divergência verificada na literatura pode ser devida ao tipo de hormonas utilizadas, e às diferenças nas doses e vias de administração. A idade em que a terapêutica hormonal é

iniciada também pode interferir com os resultados, uma vez que se pensa que em pacientes mais novas existe maior probabilidade de se conseguirem efeitos cardiovasculares benéficos e resultados mais favoráveis na alteração da variabilidade cardíaca. (Neves et al 2007)

II. Antidiabéticos

O tratamento com metformina, quando comparado com placebo, em diabéticos tipos 2 com excesso de peso parece favorecer o balanço simpático-vagal (Manzella et al 2004)

Um estudo de 2011 de Gianiorio et al que comparou o efeito do tratamento da pioglitazona em doentes com diabetes tipo 2 (comparados com indivíduos saudáveis) não revelou qualquer melhoria da variabilidade da frequência cardíaca.

Segundo Griffioen et al (2011), um agonista de longa ação do receptor GLP1 diminui os componentes HF e LF, sugerindo uma diminuição da modulação parassimpática.

III. Fármacos utilizados na patologia cardiovascular

Tanto o atenolol como o propranol demonstraram aumentar a variabilidade da frequência cardíaca, aumentando o componente HF e reduzindo o LF. Já o pindolol, um beta bloqueante com atividade simpaticomimética intrínseca reduz LF e HF enquanto que o labetalol, que apresenta ações bloqueantes alfa e beta combinadas, não produziu alterações significativas nos parâmetros de variabilidade cardíaca (Stein et al 2012).

Em 1996 a Task Force of ESC and NASPE afirma, baseando-se em estudos feitos em animais, que os beta bloqueantes no pós enfarte agudo do miocárdio não modificam a variabilidade cardíaca. Os estudos mais recentes com beta bloqueantes têm-se focado sobretudo nos resultados na insuficiência cardíaca.

Segundo Hamaad et al (2007) o carvedilol e o bisoprolol aumentam a variabilidade da frequência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca sistólica e com o carvedilol o aumento é maior na fase inicial de titulação.

O metoprolol de libertação prolongada parece ser mais favorável ao aumento de variabilidade cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, quando comparado a duas tomas diárias de metoprolol de libertação rápida (Aquilante et al 2006).

Targoński e Sadowski (2009) defendem que a toma de betabloqueante ao fim do dia é mais favorável em termos de balanço autonómico em doentes com insuficiência cardíaca.

Em doentes hipertensos mal controlados, a associação de doxazosina na forma de libertação prolongada aumenta a variabilidade cardíaca, sobretudo em doentes já tratados com tiazidas (GuziK P, 2008)

Quando analisados os fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, Ovaert et al (2005) comprovaram em modelos caninos que os efeitos benéficos dos antagonistas dos receptores de angiotensina estão também relacionados com o aumento verificado na variabilidade da frequência cardíaca.

Os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) na variabilidade cardíaca parece ser variável consoante a população estudada. Tem sido sugerido que os iECAs aumentem a atividade parassimpática ao reduzir os níveis de angiotensina II e que seja essa uma das razões pelas quais este grupo terapêutico aumenta a sobrevivência nos doentes com insuficiência cardíaca (Stein et al 2012).

Skvortsov et al (2005) através de um estudo que comparou quinalapril e/ou valsartan nos doentes com insuficiência cardíaca, verificaram aumento da variabilidade cardíaca nos

três grupos houve mas sugerem que o efeito apenas é notado nos três primeiros meses e não na terapêutica crônica.

Os estudos com os bloqueadores de canais de cálcio mostram efeitos benéficos no que diz respeito à variabilidade cardíaca (Stein et al 2012). Segundo Zaliunas et al (2005) a amlodipina quando comparada à lacidipina apresenta melhoria balanço autonómico, favorecendo atividade vagal (diminui LF/HF) em doentes com angina e disfunção cardíaca diastólica. Num estudo randomizado de Fukuda et al (2009) comparando nifedipina com amlodipina em doentes com hipertensão arterial, a nifedipina demonstrou reduzir a rigidez arterial e melhorar o balanço autonómico com aumento do componente HF noturno e diminuição do ratio LF/HF noturno.

Segundo Davies et al (2004), o uso de espirolactona agrava a função endotelial e diminui a variabilidade da frequência cardíaca em doentes com diabetes mellitus tipo 2, não parecendo estar justificado o uso deste fármaco em diabéticos sem insuficiência cardíaca.

Existem alguns estudos que comparam o efeito de várias classes de fármacos cardiovasculares na variabilidade cardíaca. Pavithran et al (2010) estudaram um grupo de 150 doentes recém diagnosticados com hipertensão arterial essencial divididos em cinco braços de terapêutica (amlodipina; atenolol; enalapril; hidroclorotiazida ou amlodipine + atenolol). Só no grupo medicado com amlodipina e atenolol se verificou um aumento da variabilidade cardíaca. Já Bilge et al (2005) estudaram o efeito de amlodipina e do fosinopril em 27 pacientes com hipertensão essencial leve a moderada não medicada previamente e concluíram que a longo prazo nenhum dos dois fármacos altera os parâmetros de variabilidade cardíaca.

O nesiritide, a forma recombinante do peptídeo natriurético B, utilizado no tratamento agudo da insuficiência cardíaca descompensada, aumenta a variabilidade da frequência

cardíaca, acompanhada pela melhoria dos valores tensionais e mesmo da redução da hipertrofia ventricular esquerda (Burger e Burger 2005).

IV. Antiarrítmicos

Um estudo holandês randomizado (Dutch Multicenter Ibopamine Trial (DMIT) Study Group) com 59 doentes com insuficiência cardíaca leve a moderada com disfunção sistólica medicados com digoxina versus placebo, revelou que no grupo com digoxina houve um aumento do pNN50 e da HF, consistentes com aumento da modulação vagal (Brouwer et al 1995).

A flecainida e a propafenona (mas não a amiodarona) diminuem as variáveis de análise no domínio de tempo em doentes com arritmia ventricular crónica. A propafenona diminui a variabilidade da frequência cardíaca, diminuindo o componente LF mais significativamente que o HF. A encainida e a moricizina parecem diminuir a variabilidade cardíaca no pós enfarte agudo do miocárdio. Esta modificação desfavorável da variabilidade cardíaca pode ser uma das explicações da mortalidade associada a alguns antiarrítmicos (Task Force of ESC and NASPE 1996).

V. Broncodilatadores

Segundo as observações de Kaya et al (2004) o brometo de ipratrópio diminui SDNN e RMSSD durante o exercício; enquanto salbutamol não altera nenhum dos parâmetros; na análise no domínio da frequência o salbutamol, mas não o ipratrópio aumentou HF/potência total. Estes autores sugerem que o brometo de ipratrópio inalado pode alterar o controlo autonómico de indivíduos saudáveis durante uma estimulação simpática.

VI. Inibidor da acetilcolinesterase

O donepezilo, um inibidor da acetilcolinesterase, utilizado no tratamento da doença de Alzheimer tem sido apontado como um fármaco que reduz a variabilidade da frequência cardíaca, diminuindo os componentes LF e HF, este último de forma mais significativa (McLaren et al 2003, Masuda e Kawamura 2003).

VII. Antiepilépticos

Segundo o artigo de revisão de Lotuo et al (2012) os doentes com epilepsia têm maior variabilidade cardíaca e os sob medicação antiepiléptica (controlados ou não) apresentam LF superiores, traduzindo a disfunção autonómica, mesmo em doentes sob tratamento. Um estudo em crianças com epilepsia realizado por Hallioglu et al (2008) conclui que tanto o grupo com e sem tratamento apresenta diminuição dos parâmetros de análise no domínio do tempo mas que no grupo sem qualquer antiepiléptico o componente HF se apresentava diminuído e o LH/HF aumentado, refletindo uma diminuição mais acentuada da atividade parassimpática neste grupo.

Segundo Persson et al (2003) o uso de carbazepina em epilépticos recém diagnosticados diminui a variabilidade cardíaca, o que pode ter alguma relação com as causas de morte cardíaca inesperadas.

Lossius et al (2007) verificaram num estudo prospectivo e randomizado que a retirada pautada de antiepilépticos em doentes sem eventos epilépticos aumenta a variabilidade cardíaca, efeito que se poderá vir a revelar benéfico.

VIII. Antipsicóticos

Os fármacos antipsicóticos, inibidores dos receptores da dopamina e/ou da serotonina, apresentam efeitos secundários a nível cardiovascular quer pelos efeitos anticolinérgicos, quer

pelo aumento do intervalo QT. A variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada por alguns autores como potencial índice de avaliação da cardiotoxicidade (Silke et al 2002).

Num estudo randomizado de Silke et al (2002) com indivíduos saudáveis divididos em quatro grupos (medicados com risperidona, olanzapina, tioridazina ou placebo), verificou-se que a variabilidade da frequência cardíaca aumentou no grupo a tomar olanzapina, diminuiu no grupo com tioridazina e não mostrou alterações no grupo com risperidona. Segundo estes autores, a variabilidade cardíaca demonstrou ser sensível aos efeitos cardíacos agudos dos antipsicóticos.

Já Eschweiler et al (2002) compararam os níveis plasmáticos e a variabilidade cardíaca de indivíduos com esquizofrenia medicados com clonazapina e olanzapina. Os parâmetros de estudados (LF, HF, coeficiente de variação e RMSSD) apresentaram correlação inversa com os níveis plasmáticos de clonazapina e, de uma forma menos evidente com os níveis de olanzapina. Os resultados sugerem o potencial da variabilidade da frequência cardíaca como preditor da concentração plasmática e dos efeitos secundários neuro-cardíacos a nível individual de fármacos com propriedades anticolinérgicas.

IX. Antidepressivos

A depressão está associada a uma menor variabilidade cardíaca. Os próprios antidepressivos tricíclicos estão associados a uma diminuição da variabilidade cardíaca; os efeitos dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina são mais controversos, a associação com a diminuição da variabilidade cardíaca é mais fraca e não se observa nos estudos de 24 horas (Kemp et al 2010, van Zyl et al 2008).

Segundo Srinivasan et al (2004) o uso de imipramida em crianças diminui consideravelmente a variabilidade cardíaca, o que pode estar relacionado com toxicidade cardíaca deste fármaco.

A venlafaxina de libertação prolongada parece estar associada a maior diminuição de variabilidade cardíaca em doentes deprimidos comparada com a paroxetina (Davidson et al 2005).

Em doentes com distúrbios de pânico, o tratamento com paroxetina normaliza os parâmetros de variabilidade cardíacos previamente alterados (Gorman e Sloan 2000)

Um transtorno depressivo associado a um síndrome coronário agudo está associado com maior risco de mortalidade. Glassman et al (2007) estudaram a influência da sertralina nestes doentes e concluíram que a variabilidade da frequência cardíaca aumentou para níveis semelhantes aos prévios ao evento coronário.

X. Anestesia

A anestesia deprime o sistema nervoso autónomo (Riznyk et al 2005) e a variabilidade da frequência cardíaca tem sido proposta desde alguns anos como uma ferramenta promissora para estudo da influência da anestesia no controlo neuronal cardiovascular e na monitorização e grau de anestesia (Fan et al 1994).

A indução anestésica com tiopental diminui a variabilidade cardíaca e, conseqüentemente o tónus parassimpático cardíaco, de uma forma dependente da profundidade da hipnose (Tsuchya et al 2006). A indução com remifentanil também diminui a variabilidade cardíaca (Luginbühl et al 2007).

De acordo com Kanaya et al (2003) num estudo randomizado que comparava propofol com sevoflurano, a indução com propofol reduziu a HF de forma dependente do grau de hipnose, contrariamente ao sevoflurano que aparentemente não parecia apresentar efeitos no tónus parassimpático. Já o estudo de Mäenpää et al (2011) que comparou os efeitos dos mesmos fármacos mas num número mais pequeno de doentes e utilizando a delta entropia

como forma de avaliar a variabilidade cardíaca revelou que esta última diminuía de forma dependente do grau de hipnose tanto no grupo de propofol como no de sevoflurano. Por outro lado, num estudo randomizado que comparava anestesia com sevoflurano/remifentanil versus propofol/remifentanil, Ledowski et al (2005) notaram um aumento do cociente LF/HF e da potência total no grupo com propofol/remifentanil e concluíram que a combinação de sevoflurano e remifentanil parece provocar maior ativação simpática.

Riznyk et al (2005) observaram os diferentes efeitos de fentanil, tiopental e propofol na variabilidade cardíaca num estudo com 100 doentes. O fentanil reduziu a potência total e LF mas não a HF, indiciando uma maior redução da atividade simpática. O tiopental e o propofol provocaram uma maior redução do HF e da variabilidade cardíaca, mas enquanto no primeiro se verificou aumento de LF e do cociente LF/HF (indicando que o efeito vagolítico está mais associado com o aumento da atividade simpática), com o segundo o componente LF se manteve conservado (indicando que a atividade parassimpática está mais diminuída que a atividade simpática).

Muita investigação se tem feito neste campo, sobretudo na tentativa de se encontrarem técnicas de medição ideais para se encontrarem alterações na variabilidade cardíaca o mais precocemente possível, como por exemplo o PhysioDolores, dispositivo que calcula em tempo real índices de analgesia-nociceção (Logier et al 2010) ou o EnvTOT, técnica de medição da influência ventilatória nos intervalos RR (Jeanne , 2009).

XI. Outros fármacos

A escopolamina utilizada sobretudo como antiespasmódico em patologia ou sintomatologia gastro-intestinal é um antagonista dos receptores muscarínicos de acetilcolina. Paradoxalmente, este fármaco aumenta a variabilidade da frequência cardíaca, indicando que

a modulação farmacológica da atividade neuronal pode aumentar a atividade vagal (Task Force of ESC and NASPE 1996).

Num estudo em que foi comparada a terapêutica com loratidina (antagonista dos receptores de histamina H1) versus ranitidina (antagonista receptores H2) versus placebo, Nault et al (2002) verificaram que nem no grupo com placebo nem no com loratidina os parâmetros de variabilidade cardíaca se alteraram; já no grupo com ranitidina verificaram uma diminuição de HF, um aumento de LF/HF, que sugerem que neste grupo haja prevalência de atividade simpática.

Syvanen et al (2003) utilizaram a variabilidade da frequência cardíaca para tentar avaliar os efeitos imediatos na função cardíaca de docetaxel versus docetaxel+epirrubicina no tratamento do cancro metastático da mama. No grupo com doxetaxel isolado não se verificaram alterações na variabilidade cardíaca, enquanto que no grupo com a combinação de fármacos houve uma diminuição da variabilidade RR, o que poderá indicar maior probabilidade de provocar alterações a nível cardíaco.

Na terapêutica enzimática substitutiva na doença de Fabry existem duas preparações: a alfa e a beta. Segundo as observações de Pintos-Morell e Beck (2009) a formulação alfa-algasidase melhora significativamente a variabilidade da frequência cardíaca após seis meses de tratamento.

Variabilidade da frequência cardíaca e terapêuticas alternativas

Existem alguns estudos sobre a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e algumas terapêuticas ou técnicas ditas alternativas.

Segundo Chen et al (2010) a toma de um extracto de efedra (*Ephedra sinica*, uma planta muito utilizada na China) por indivíduos jovens e saudáveis parece aumentar os parâmetros da atividade simpática, alterando de forma pouco benéfica o balanço simpático-vagal.

A *Opuntia ficus-indica* é uma espécie de cacto comum em regiões semi áridas. A toma de um suplemento de *opuntia ficus-indica* em jovens atletas foi estudada por Schmitt et al (2008), que verificaram que ao fim do mês tinha havido uma diminuição da frequência cardíaca e aumento dos componentes HF e LF.

Uma mistura de aminoácidos contendo GABA e 5-hidroxitriptofano em doentes com distúrbios do sono, além de melhorar os parâmetros avaliados de qualidade do sono, melhorou a variabilidade cardíaca (Shell et al 2010).

Num estudo randomizado de Hamaad et al (2006) o consumo de omega 3 nos primeiros três meses após enfarte agudo do miocárdio não produz alterações na variabilidade da frequência cardíaca.

Segundo Bäcker et al (2008) a acupuntura em doentes com enxaqueca melhora a variabilidade da frequência cardíaca, ao diminuir o LF.

Em doentes com síndrome do intestino irritável, a toma de um extrato de hipericão por oito semanas, reduziu o cociente L/H (Wan et al2010).

Conclusões

A variabilidade da frequência cardíaca tem-se imposto nas últimas décadas como um marcador da atividade dos componentes simpático e vagal do sistema nervoso autónomo. É por excelência um marcador do controlo vagal cardíaco. Constitui um indicador da capacidade de resposta do coração (e do sistema nervos autónomo) aos estímulos fisiológicos e ambientais: uma elevada variabilidade é sinal de boa adaptação, enquanto que uma baixa variabilidade traduz mecanismos autonómicos pouco eficientes, relacionados de forma muito sensível e precoce com alterações patológicas e pior prognóstico vital.

A relação entre uma variabilidade cardíaca baixa e o risco de arritmias ou de morte após enfarte agudo do miocárdio e a deteção precoce de neuropatia autonómica em diabéticos está bem estabelecida desde o final do século passado. Desde então, este método tem sido utilizado não só no estudo de algumas condições em indivíduos saudáveis como o envelhecimento e a resposta ao exercício físico, mas também no estudo de patologias como o enfarte agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial, a morte súbita, a diabetes, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a apneia obstrutiva do sono, o acidente vascular cerebral, algumas demências, a epilepsia, cefaleias, a depressão, a insuficiência renal.

Na última década, têm surgido estudos sobre os efeitos de algumas intervenções farmacológicas na variabilidade cardíaca em condições nas quais existem alterações do balanço autonómico. No entanto, os dados são escassos e algumas vezes contraditórios. Há poucos estudos randomizados e a maioria dos estudos apresenta um número reduzido de sujeitos. Nos trabalhos em que a variabilidade cardíaca é apenas um dos parâmetros avaliados, e não o principal, nem sempre os índices avaliados são descritos com exatidão. Por outro lado, haverá sempre alguma dificuldade em avaliar o efeito de um fármaco *per se* em

patologias que requerem polimedicação, como por exemplo na diabetes, na insuficiência cardíaca, no enfarte agudo do miocárdio.

Apesar das limitações supra-citadas, com esta revisão foi possível verificar que a maior parte da bibliografia é sobre intervenções nas áreas cardiovascular, neurológica e psiquiátrica e ainda na anestesia.

Na área cardiovascular, os betabloqueantes, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina aparentemente melhoram o balanço simpático-vagal nos doentes com insuficiência cardíaca, mas a manutenção deste efeito benéfico com a terapêutica crónica tem sido questionado por diversos autores. Os bloqueadores dos canais de cálcio parecem favorecer a atividade vagal em doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e com disfunção endotelial. O nesiritide aumenta de forma significativa a variabilidade da frequência cardíaca nas agudizações da insuficiência cardíaca. A maioria dos fármacos utilizados como antiarrítmicos parecem diminuir a variabilidade cardíaca, o que pode estar relacionado com os casos de morte súbita por vezes verificados.

Na epilepsia, um estudo demonstra o benefício na variabilidade cardíaca com a suspensão do tratamento antiepilético em doentes sem crises. Dentro dos antipsicóticos, a olanzapina aparece como o único fármaco em que se provou um aumento da variabilidade cardíaca. Há que destacar a importância clínica que a variabilidade cardíaca poderá apresentar pela relação com os efeitos secundários e níveis plasmáticos dos antipsicóticos. Na depressão, os estudos sobre os inibidores da recaptção da serotonina sugerem que esta classe poderá ter um efeito mais favorável ou, pelo menos, neutro no balanço autonómico.

Dentro das doenças neurológicas e psiquiátricas há três que apresentam baixa variabilidade cardíaca e em que as intervenções farmacológicas parecem também diminuí-la:

a demência de Alzheimer e o donepezilo, a epilepsia e a maioria dos antiepilépticos e a depressão e os antidepressivos tricíclicos.

Na anestesia, a variabilidade cardíaca tem surgido como uma ferramenta muito promissora na detecção de pequenas alterações no balanço autonómico, na monitorização da profundidade da anestesia.

Faltam, no entanto, estudos que avaliem o real impacto no prognóstico e na qualidade de vida da alteração na variabilidade da frequência cardíaca induzida por fármacos.

À luz da evidência atual não se pode afirmar se a maior mortalidade e o pior prognóstico é consequência ou se se encontra apenas associado à diminuição na variabilidade cardíaca. No entanto, esta é uma área que interessará estudar pelo seu potencial impacto na história natural das doenças.

Os desafios na área da intervenção farmacológica e variabilidade cardíaca passam por avaliar prospectivamente as implicações clínicas de algumas das alterações já conhecidas e estudar o impacto da variabilidade cardíaca com outras classes de fármacos em doenças como por exemplo a diabetes e o acidente vascular cerebral.

BIBLIOGRAFIA

Allan, LM, Ballard, CG, Allen, J, Murray, A, Davidson, AW, McKeith, IG, Kenny, RA (2007) Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(7): 671-7.

Aquilante, CL, Terra SG, Schofield RS, Pauly DF, Hatton PS, Binkley PF, Johnson JA (2006) Sustained restoration of autonomic balance with long- but not short-acting metoprolol in patients with heart failure. *J Card Fail* 12(3):171-176.

Andrich, J, Schmitz, T, Saft, C, Postert, T, Kraus, P, Epplen, JT, Przuntek, H, Agelink, MW (2002) Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(6): 726-731.

Bär, KJ, Boettger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. (2007) Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* 102(3): 1051-1056.

Bäcker M Grossman P, Schneider J, Michalsen A, Knoblauch N, Tan L, Niggemeyer C, Linde K, Melchart D, Dobos GJ (2008) Acupuncture in migraine: investigation of autonomic effects. *Clin J Pain* 24(2): 106-115.

Bauer, A. et al (2008) Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Journal of the American College of Cardiology* 52(17): 1343-1365.

Bigger, JT Jr, Fleiss, JL, Steinman, RC, (1995) RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91: 1936.

Bilchick, KC, Fetics, B, Djoukeng, R, Fisher, SG, Fletcher, RD, Singh, SN, Nevo, E, Berger, RD (2002) Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure

(Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 90(1): 24-28.

Bilge, AK Atilgan D, Tükek T, Ozcan M, Ozben B, Koylan N, Meriç M (2005) Effects of amlodipine and fosinopril on heart rate variability and left ventricular mass in mild-to-moderate essential hypertension. *Int J Clin Pract* 59(3): 306-310.

Binici, Z, Mouridsen, MR, Kober, L, Sajadieh, A (2011) Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke* 42(11): 3196-3201.

Brenner, IK, Thomas, S, Shepard, RJ (1998) Autonomic regulation of the circulation during exercise and heart exposure. Inferences from heart rate variability. *Sports Med* 26(2): 85-99.

Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, et al (1995) Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 26: 983.

Buccelletti, E, Gilardi, E, Scaini, E, Galiuto, L, Persiani, R, Biondi, A, Basile, F, Silveri, NG (2009) Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13(4): 299-307.

Burger, AJ, Burger, MR (2005) Nesiritide: past, present, and future. *Minerva Cardioangiol* 53(6): 509-22.

Carnethon, MR, Anthony, MS, Cascio, WE, Folsom, AR, Rautaharju, PM, Liao, D, Evans, GW, Heiss, G (2003) Prospective association between hormone replacement therapy, heart rate, and heart rate variability. The Atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Epidemiol* 56(6): 565-571.

Carney, RM, Freedland, KE, Miller, GE, Jaffe, AS (2002) Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 53(4): 897-902.

Chen, CF, Lai, CL, Lin, HF, Liou, LM, Lin, RT (2011) Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke. *Kaohsiung J Med Sci* 27(6): 215-221.

Chen, PL, Kuo, TB, Yang, CC (2012) Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke. *J Neurol Sci* 314(1-2): 57-61.

Chen, WL, Tsai, TH, Yang, CC, Kuo, TB (2010) Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *J Ethnopharmacol* 130(3): 563-8.

Cohen, M, Taylor, JA (2002) Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *Journal of Physiology* 542(2): 669-683.

Christ M, Seyffart K, Tillmann HC, Wehling M. (2002) Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause* 9: 127-136.

Davidson, J Watkins L, Owens M, Krulewicz S, Connor K, Carpenter D, Krishnan R, Nemeroff C (2005) Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *J Clin Psychopharmacol* 25(5): 480-484.

Davies, JI, Band, M, Morris, A, Struthers, AD (2004) Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(10): 1687-1694.

Delogu, AB, Spinelli, A, Battaglia, D, Dravet, C, De Nisco, A, Saracino, A, Romagnoli, C, Lanza, GA, Crea, F (2011) Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 52(2): 55-58.

Eschweiler, GW, Bartels M, Längle G, Wild B, Gaertner I, Nickola M (2002) Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry* 35(3): 96-100.

Ewing, DJ, Martin, CN, Young, RJ, Clarke, BF (1985) The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 8: 491-498.

Fan, SZ, Cheng, YJ, Liu, CC (1994) Heart rate variability--a useful non-invasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 32(1): 51-56.

Fernandes, EO, Moraes, RS, Ferlin, EL, Wender, MC, Ribeiro, JP (2005) Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *Pacing Clin Electrophysiol* 56(6): 565-571.

Ferrari, AU (2002) Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 11(1): 30-33.

Friedman, BH, Thayer, JF (1998) Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 44(1): 133-151

Fukuda M, Masuda T, Ogura MN, Moriya T, Tanaka K, Yamamoto K, Ishii A, Yonezawa R, Noda C, Izumi T. (2009) Influence of nifedipine coat-core and amlodipine on systemic arterial stiffness modulated by sympathetic and parasympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertens Res* 32(5): 392-398.

Furuland, H, Linde, T, Englund, A, Wikström, B (2008) Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 21(1): 45-52.

Gianiorio, FE Casu M, Patrone V, Egan CG, Murialdo G (2011) Effect of pioglitazone on cardiac sympathovagal modulation in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 48(4): 283-290.

Glassman, AH, Bigger, JT, Gaffney, M, Van Zyl, LT (2007) Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry* 64(9): 1025-1031.

Griffioen, KJ, Wan R, Okun E, Wang X, Lovett-Barr MR, Li Y, Mughal MR, Mendelowitz D, Mattson MP (2011) GLP-1 receptor stimulation depresses heart rate variability and inhibits neurotransmission to cardiac vagal neurons. *Cardiovasc Res* 89(1): 72-78.

Gorman, JM, Sloan RP (2000) Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 140(4 Suppl): 77-83.

Guyton, AC, Hall, JC (2006) *Textbook of Medical Physiology In: The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla*, pp 748-760. Philadelphia, Elsevier Saunders.

Guzik P, Wykretowicz A, Krauze T, Piskorski J, Adamska K, Milewska A, Wesseling KH, Wysocki H (2008) Add-on therapy with a nighttime dose of doxazosin in patients with uncontrolled hypertension: effects on autonomic modulation of the cardiovascular system. *Hypertens Res* 31(3): 443-453.

Hamaad, A, Kaeng, Lee, W, Lip, GY, MacFadyen, RJ (2006) Oral omega n3-PUFA therapy (Omacor) has no impact on indices of heart rate variability in stable post myocardial infarction patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 20(5): 359-364.

Hamaad, A, Lip, GY, Nicholls, D, MacFadyen, RJ (2007) Comparative dose titration responses to the introduction of bisoprolol or carvedilol in stable chronic systolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 21(6): 437-444.

Hallioglu, O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K (2008) Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 79(1): 49-54.

Hohnloser, SH, Klingenheben, T, Zabel, M, Li, YG (1997) Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 20(10 Pt 2): 2594-2601.

Hon, EH, Lee, ST (1965) Electronic evaluations of fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 87: 814-826.

Jeanne, M, Logier, R, De Jonckheere, J, Tavernier, B (2009) Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009: 1840-1843.

Kaya, D, Barutcu I, Esen AM, Onrat E, Orman A, Unlu M (2004) Comparison of the effects of ipratropium bromide and salbutamol on autonomic heart rate control. *Europace* 6(6): 602-7.

Kanaya, N, Hirata, N, Kurosawa, S, Nakayama, M, Namiki, A (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98(1): 34-40.

Kemp, AH, Quintana, DS, Gray, MA, Felmingham, KL, Brown, K, Gatt, JM (2010) Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis.

Kleiger, RE, Stein, PK, Bosner, MS, Rottman, JN (1992) Time domain measurements of heart rate variability. *Amb Electrocardiol* 10: 487-498.

Kudaiberdieva, G, Görennek, B, Timuralp, B (2007) Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg* 7(1): 68-70.

Larosa, C, Sgueglia, GA, Sestito, A, Infusino, F, Niccoli, G, Lamendola, P (2008) Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med* 9(1): 76-80.

Ledowski, T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH (2005) Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 101(6): 1700-1705.

Lerma, C, Martinez, A, Ruiz, N, Vargas, A, Infante, O, Martinez-Lavin, M (2011) Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res Ther* 13(6): R185.

Liu CC, Kuo TB, Yang CC (2003) Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2188-H2193.

Logier, R, Jeanne, M, De Jonckheere, J, Dassonnevilli, A, Delecroix, M, Tavernier, B (2010) PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010:1194-1197.

Lossius, MI, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gjerstad L (2007) Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. *Eur J Neurol* 14(9): 1022-1028.

Lotufo, PA, Valiengo, L, Benseñor, IM, Brunoni, AR (2012) A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 53(2): 272-282.

Luginbühl, M, Yppärilä-Wolters H, Rüfenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I (2007) Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 98(6): 728-736.

Mäenpää, M, Laitio T, Kuusela T, Penttilä J, Kaisti K, Aalto S, Hinkka-Yli-Salomäki S, Scheinin H (2011) Delta entropy of heart rate variability along with deepening anesthesia. *Anesth Analg* 112(3): 587-592.

Malliani, A, Lombardi, F, Pagani, M (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 71: 1-2.

Manzella, D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G (2004) Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 17(3): 223-227.

Manzella, D, Paolisso, G (2005) Cardiac autonomic status and type II diabetes mellitus *Clin Sci* 108(2): 93-99.

Masuda, Y, Kawamura, A (2003) Acetylcholinesterase Inhibitor (Donepezil Hydrochloride) Reduces Heart Rate Variability. *41 (1): S67-71.*

McLaren, AT, Allen, J, Murray, A, Ballard, CG, Kenny, RA (2003) Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15(4): 183-188.

Melo, RC, Santos, MD, Silva, E, Quitério, RJ, Moreno, MA, Reis, MS et al (2005) Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 38(9): 1331-1338.

Menezes Jr, AS, Moreira, HG, Daher, MT (2004) Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol* 83(2): 165-168.

Micieli, G, Cavallini, A, Bosone, D, Tassorelli, C, Barzizza, F, Rossi, F, Nappi, G (1993) Imbalance of heart rate regulation in cluster headache as based on continuous 24-h recordings. *Clin Auton Res* 3(5): 291-298.

Naccarella, F, Lepera, G, Rolli, A (2000) Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol* 15(1): 1-6.

Nault, MA, Milne, B, Parlow, JL (2002) Effects of the selective H1 and H2 histamine receptor antagonists loratadine and ranitidine on autonomic control of the heart. *Anesthesiology* 96(2): 336-341.

Neves, VF, Azevedo, GD, Crescêncio, JC, Marães, VR, Papa, V, Catai, AM (2007) Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res* 40(4): 491-499.

Ovaert P, Elliott J, Bernay F, Guillot E, Bardon T (2010) Aldosterone receptor antagonists--how cardiovascular actions may explain their beneficial effects in heart failure. *J Vet Pharmacol Ther* 33(2): 109-117.

Paschoal, MA, Petrelluzzi, KFS, Gonçalves, NVO (2002) Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Ver Cienc Med* 11(1): 27-37.

Pavithran P, Prakash ES, Dutta TK, Madanmohan T (2010) Effect of antihypertensive drug therapy on short-term heart rate variability in newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 37(2): e107-13.

- Pecyna, MB (2006) The level of intelligence and heart rate variability in men after acute myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol* 57(4): 283-287.
- Persson, H, Ericson M, Tomson T (2003) Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 57(1): 69-75.
- Pintos-Morell, G, Beck, M (2009) Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 168(11): 1355-1363.
- Pumpura, J, Howorka, K, Groves, D, Chester, M, Nolan, J (2002) Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 84(1): 1-14.
- Rajendra Acharya, U, Paul Joseph K, Kannathal, N, Lim, CM, Suri, JS (2006) Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 44(12): 1031-1051.
- Ranpuria, R, Hall, M, Chan, CT, Unruh, M (2008) Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 23(2): 444-449.
- Riva, P, Martini, G, Rabbia, F, Milan, A, Paglieri, C, Chiandussi, L, Veglio, F (2001) Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens* 23(1-2): 57-67.
- Riznyk, L, Fijałkowska M, Przesmycki K (2005) Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. *Pharmacol Rep* 57(1): 128-134.
- Roche, F, Gaspoz, JM, Court-Fortune, I, Minini, P, Pichot, V, Duverney, D, Costes, F, Lacour, JR, Barthélémy, JC (1999) Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 100(13): 1411-1415.

Routledge, FS, Campbell, TS, McFetridge-Durdle, JA, Bacon, SL (2010) Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 26(6): 303-312.

Routledge, HC, Chowdhary, S, Townend, JN (2002) Heart rate variability – a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 27(2): 85-92.

Sandercock, GR, Bromley, PD, Brodie, DA (2005) Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 37(3): 433-439.

Schmitt, L, Fouillot, JP, Nicolet, G, Midol, A (2008) *Opuntia ficus indica*'s effect on heart-rate variability in high-level athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18(2): 169-178.

Schroeder, EB, Chambless, LE, Liao, D, Prineas, RJ, Evans, GW, Rosamond, WD, Heiss, G (2005) Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability. *Diabetes Care* 28(3): 668-674.

Shechter, A, Stewart, WF, Silberstein, SD, Lipton, RB (2002) Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology* 58(3): 422-427.

Shell W, Bullias, D, Charuvastra, E, May, LA, Silver, DS (2010) A randomized, placebo-controlled trial of an amino acid preparation on timing and quality of sleep. *Am J Ther* 17(2): 133-139.

Silke, B, Campbell C, King DJ (2002) The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *J Psychopharmacol* 16(4): 355-360.

Sin, DD, Wong, E, Mayers, I, Lien, DC, Feeny, D, Cheung, H (2007) Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability patients with advanced COPD. *Chest* 131(1): 156-163.

Skvortsov, AA, Nasonova SN, Sychev AV, Arbolishvili GN, Baklanova NA, Mareev VIu, Belenkov IuN (2005) Combined therapy with quinapril, an ACE inhibitor, and valsartan, a

type 1 angiotensin II receptors blocker, for moderate chronic cardiac failure may raise the degree of neurohormonal block and improve 24-h heart rate variability compared to the effect of monotherapy (data from the trial SADKO-CHF). *Ter Arkh* 77(8): 34-43.

Srinivasan, K Ashok MV, Vaz M, Yeragani VK (2004) Effect of imipramine on linear and nonlinear measures of heart rate variability in children. *Pediatr Cardiol* 25(1): 20-25.

Stein, PK, Bosner, MS, Kleiger, RE, Conger, BM (1994) Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 127: 1376-1381.

Stein, PK, Mietus, JE, Goldberg, AL (2012) Heart rate variability: Uses other than after myocardial infarction. *Uptodate.com*.

Syvanen, K, Ekholm, E, Anttila, K, Salminen, E (2003) Immediate effects of docetaxel alone or in combination with epirubicin on cardiac function in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 23(2C): 1869-1873.

Sztajzel, J (2004) Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 134: 514-522.

Targoński R, Sadowski J. (2009) The effect of an evening dose of a long-acting beta-blocker on the autonomic tone in patients with congestive heart failure. *Kardiol Pol* 67: 963.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal* 17: 354-381.

Terathongkum, S, Pickler, RH (2004) Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs* 22(3): 78-82.

- Togo, F, Takahashi, M (2009) Heart Rate Variability in Occupational Health - A Systematic Review. *Industrial Health* 47: 589-602.
- Tombul, T, Anlar, O, Tuncer, M, Huseyinoglu, N, Eryonucu, B (2011) Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 111(2): 116-20.
- Tsuchya, S, Kanaya, N, Hirata, N, Kurosawa, S, Kamada, N, Edanaga, M, Nakayama, M, Omote, K, Namiki, A (2006) Effects of thiopental on bispectral index and heart rate variability. *Eur J Anaesthesiol* 23(6): 454-459.
- Van Zyl, LT, Hasegawa T, Nagata K (2008) Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med* 30: 2-12.
- Vanderlei, LCM, Pastre, CM, Hoshf, RA, Carvalho, TD, Godoy, MF (2009) Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 24(2): 205-217.
- Valkonen-Korhonen, M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. (2003) Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 40(5): 716-726.
- Virtanen I, Polo O, Polo-Kantola P, Kuusela T, Ekholm E. (2000) The effect of estrogen replacement therapy on cardiac autonomic regulation. *Maturitas* 37: 45-51.
- Wan, H, Chen Y (2010) Effects of antidepressive treatment of Saint John's wort extract related to autonomic nervous function in women with irritable bowel syndrome. *Int J Psychiatry Med* 40(1): 45-56.
- Wolf, MM, Varigos, GA, Hunt, D, Sloman, JG (1978) Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 2: 52-53.

Yildirim A, Kabakci G, Yarali H, Aybar F, Akgul E, Bukulmez O, et al (2001) Effects of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6: 280-284.

Zaliunas, R, Brazdzionyte J, Zabiela V, Jurkevicius R (2005) Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 101(3): 347-353.