LÚCIA HELENA DE GÓES NECCHI

**Modulação do sistema nervoso autônomo mensurado pela
análise da variabilidade da frequência cardíaca em
pacientes com fibromialgia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Reumatologia

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Lima

SÃO PAULO

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Necchi, Lúcia Helena de Góes

**Modulação do sistema nervoso autônomo mensurado pela análise da
variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com fibromialgia** / Lúcia
Helena de Góes Necchi. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Reumatologia.

Orientadora: Fernanda Rodrigues Lima.

Descritores: 1.FIBROMIALGIA 2.RITMO CIRCADIANO 3.SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMO 4.MULHERES

USP/FM/SBD-376/06

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, fonte de toda vida. À todos aqueles que me incentivaram e ajudaram nesta conquista, em especial, a meu marido José Augusto e aos meus pais, Jorge Luís e Áurea Augusta.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Lima pela compreensão e ajuda.

À Profa. Dra. Lais Verderame Lage pela dedicação e críticas construtivas que muito me ajudaram.

Ao Prof. Dr. César José Grupi pela dedicação e auxílio para a construção deste trabalho.

À secretária Fátima pelos muitos auxílios; e à todos os funcionários.

Agradeço a todos que, de alguma forma, me apoiaram e incentivaram nesta conquista.

Muito Obrigada.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptadas de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Modulação do sistema nervoso autônomo.....	2
1.2 Variabilidade da frequência cardíaca.....	6
1.3 Relação entre o sistema nervoso autônomo e a fibromialgia.....	9
2. OBJETIVO.....	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
3.1 Pacientes.....	15
3.2 Controles.....	15
3.3 Métodos.....	16
3.4 Análise estatística.....	17
4. RESULTADOS.....	19
4.1 Análise da variabilidade da frequência cardíaca no período noturno.....	20
4.2 Análise da variabilidade da frequência cardíaca no período de 24 h.....	26
5. DISCUSSÃO.....	32
5.1 Caracterização da casuística utilizada.....	33
5.2 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no período noturno...	36
5.3 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no período de 24 horas.....	43
5.4 Considerações finais.....	45
6. CONCLUSÕES.....	49
7. ANEXO.....	51
8. REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AM	Ante <i>meridium</i>
FC	freqüência cardíaca
FM	fibromialgia
h	horas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF	alta freqüência
HPA	hipotalâmico-pituitário-adrenal
IMC	índice de massa corporal
LF	baixa freqüência
LF/HF	razão entre a baixa freqüência e a alta freqüência
ms	milissegundos
NS	não significante
p	nível de significância
pNN50	porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior do que 50 ms
REM	movimento rápido dos olhos
RMSSD	raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos
SDANN	desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de cinco minutos
SDNN	desvio-padrão de todos intervalos R-R normais
SDNNi	média dos desvios-padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de cinco minutos
SNA	sistema nervoso autônomo
SNPS	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
SWS	Sono de ondas lentas
TSH	hormônio tireo-estimulante
T4	tiroxina
VFC	variabilidade da freqüência cardíaca
WF	faixa total de freqüências

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos mecanismos de <i>feedback</i> opostos que proporcionam o controle neural do sistema cardiovascular.....	3
Figura 2 - Mecanismos atuantes na variabilidade da frequência cardíaca.....	4
Figura 3 - Atividade simpática analisada durante o período noturno.....	22
Figura 4 - Atividade parassimpática analisada durante o período noturno.....	23
Figura 5 – Balanço simpato-vagal analisado durante o período noturno.....	24
Figura 6A e 6B - Histograma da força espectral no período noturno.....	25
Figura 7 - Atividade simpática analisada durante o período de 24 horas.....	28
Figura 8 - Atividade parassimpática analisada durante o período de 24 horas.....	29
Figura 9 – Balanço simpato-vagal analisado durante o período de 24 horas.....	30
Figura 10A e 10B - Histograma da força espectral no período de 24 horas.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva da idade e IMC dos grupos controle e fibromialgia	20
Tabela 2 - Variáveis mensuradas pelo domínio do tempo e pelo domínio da frequência no período noturno.....	21
Tabela 3 - Variáveis mensuradas pelo domínio do tempo e pelo domínio da frequência em período de 24 horas.....	26

RESUMO

NECCHI LHG. Modulação do sistema nervoso autônomo mensurado pela análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com fibromialgia [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 64p.

INTRODUÇÃO: Pacientes com fibromialgia (FM) apresentam distúrbios no sistema de resposta ao estresse, o qual é composto pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e pelo sistema nervoso autônomo. Recentemente, tem havido muito interesse na possível função do sistema nervoso autônomo na patogênese da FM. O objetivo deste estudo foi avaliar a interação entre os sistemas simpático e parassimpático, em mulheres com FM e mulheres saudáveis, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **MÉTODOS:** Foram estudadas 20 mulheres com FM com idades entre 35 e 55 anos, e 20 controles saudáveis pareados pela idade, gênero e índice de massa corporal. A VFC foi analisada sobre gravações eletrocardiográficas, obtidas através da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) de 24 horas, e avaliada pelos índices da VFC no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD e pNN50) e no domínio da frequência (LF, HF, WF e LF/HF). A VFC foi analisada durante o período de 24 horas e também durante o período noturno, entre 01:00 e 04:00 h AM, consideradas como horas de sono. O equilíbrio simpato-vagal foi analisado através da razão LF/HF, sendo as faixas de frequências da LF (0,04-0,15 Hz) considerada como predominantemente simpática, e da HF (0,15-0,50 Hz) considerada como predominantemente parassimpática. **RESULTADOS:** Não houve diferença de idade entre pacientes com FM e o grupo controle ($44,40 \pm 5,01$ e $44,65 \pm 5,32$ anos, respectivamente; $p=0,879$). Os índices que refletem o sistema nervoso parassimpático, mostraram um comportamento similar entre pacientes com FM, mas revelaram atividade significativamente diminuída quando comparado ao grupo controle, ambos durante o período noturno e durante o período de 24 horas ($p<0,05$). Não houveram diferenças entre os índices que refletem o sistema simpático entre os grupo FM e controle ($p>0,05$), assim como não mostraram hiperatividade simpática. Contudo, a razão LF/HF foi significativamente maior em pacientes com FM, quando comparado ao grupo controle, ambos durante o período de sono ($p=0,015$) como durante o período de 24 horas ($p=0,025$), sugerindo predominância simpática em indivíduos com FM. **CONCLUSÃO:** Nossos resultados sugerem que pacientes com FM apresentam predominância da atividade simpática, associado ao tônus parassimpático diminuído. Sob condições basais não foi detectada hiperatividade simpática, uma vez que a atividade simpática não mostrou alterações significantes.

Descritores: fibromialgia, ritmo circadiano, sistema nervoso autônomo, mulheres

SUMMARY

NECCHI LHG. Modulation of autonomic nervous system measured by heart rate variability in patients with fibromyalgia [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 64p.

INTRODUCTION: Patients with fibromyalgia (FM) exhibit disturbances of the stress-response system, which is composed by hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and autonomic nervous system. Recently, much interest has been expressed in the possible role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of FM. The aim of this study was to assess the interaction between sympathetic and parasympathetic systems, in FM and health women, using heart rate variability (HRV) analysis. **METHODS:** It was studied 20 women with FM aged between 35 and 55 years-old, and 20 healthy controls matched for age, sex and body mass index. HRV was assessed over electrocardiographic recordings, obtained by 24-hours ambulatory electrocardiography monitoring (Holter), and evaluated by time domain indexes (SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD e pNN50) and frequency domain indexes (LF, HF, WF e LF/HF). HRV was analyzed over the 24-hours period and also over the night period, between 01:00 and 04:00 AM, considered as sleep hours. Sympathovagal balance was analysed by LF/HF ratio, with LF band (0.04-0.15 Hz) considered as sympathetic predominance, and HF band (0.15-0.50 Hz) considered as parasympathetic predominance. **RESULTS:** There was no age difference between FM patients and control group (44.40 ± 5.01 and 44.65 ± 5.32 years, respectively; $p=0.879$). The indexes that reflect parasympathetic nervous system, showed a similar behavior among FM patients, but revealed a significantly decreased activity when compared to control group, both during the nocturnal period as well during the 24h period ($p<0.05$). There was no difference between the indexes that reflect sympathetic system in FM patients and controls ($p>0.05$), as did not show sympathetic hyperactivity. However, the ratio LF/HF was significantly higher in FM patients, when compared to control group, both during the sleep period ($p=0.015$) as well as over the 24h period ($p=0.025$), suggesting a sympathetic predominance in FM subjects. **CONCLUSION:** Our data suggest that FM patients present a predominance of sympathetic activity, associated with a reduced parasympathetic tonus. Under basal conditions sympathetic hyperactivity was not detected, since sympathetic activity did not show significant alterations.

Descriptors: fibromyalgia, circadian rhythm, autonomic nervous system, women

1 INTRODUÇÃO

1.1 Modulação do sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA), através das divisões simpática e parassimpática, modula diversas funções do sistema cardiovascular (Taylor, 1994). Tem importante ação na regulação dos batimentos cardíacos, no controle da pressão arterial e na estabilidade do sistema cardiovascular (Singh et al., 1999).

Tanto o sistema nervoso simpático (SNS) quanto o sistema nervoso parassimpático (SNPS) estão continuamente ativos. A intensidade de ativação destes sistemas pode aumentar ou diminuir por ação do sistema nervoso central, de acordo com as necessidades momentâneas do organismo (Siqueira-Batista et al., 2004). Na maioria das condições fisiológicas, a ativação de cada ramo do SNA é acompanhada pela inibição do outro (Malliani et al., 1991).

O equilíbrio ou balanço simpato-vagal é modulado pela interação de pelo menos três principais fatores: interação neural central, mecanismos reflexos inibitórios (*feedback* negativo) e, mecanismos reflexos excitatórios (*feedback* positivo) (Malliani et al., 1991) (Figura 1).

A frequência cardíaca (FC) depende de pulsos intrínsecos do nodo sinusal e da integração entre os sistemas simpático e parassimpático (vagal). A norepinefrina é o neurotransmissor liberado pelo ramo simpático, denominado via adrenérgica, enquanto a acetilcolina é liberada pelo ramo parassimpático, denominado via colinérgica (Taylor, 1994).

Figura 1 - Representação esquemática dos mecanismos de *feedback* opostos que proporcionam o controle neural do sistema cardiovascular

Legenda: Fibras aferentes barorreceptivas e vagais da região cardiopulmonar mediam mecanismos de *feedback* negativo (excitando o ramo vagal e inibindo o ramo simpático), enquanto mecanismos de *feedback* positivo são mediados por fibras aferentes simpáticas (excitando o ramo simpático e inibindo o ramo vagal) (Modificado de Malliani et al., 1991)

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é amplamente dependente da modulação vagal devido à velocidade de dissipação do neurotransmissor no nodo sinusal. O nodo sinusal é rico em acetilcolinesterase, a qual rapidamente hidroliza a acetilcolina, tornando portanto, o efeito de qualquer impulso vagal breve (Malik et al., 1996).

Dessa desigualdade entre as velocidades de transmissão nas vias adrenérgicas e colinérgicas resultam diferenças na frequência de modulação destes dois sistemas no nodo sinusal. O efeito resultante dessas influências autonômicas é a variabilidade batimento a batimento, da frequência cardíaca, instantaneamente (Ribeiro et al., 1992). Modificações da idade, alterações posturais, emoções, ou períodos do dia, podem induzir mudanças na VFC (Migliaro et al., 2001).

A VFC ou arritmia sinusal normal (Akselrod et al., 1981), é determinada por variações do SNA sobre o nodo sinusal. Vários mecanismos atuam nessa variação, incluindo os centros cerebrais, reflexos barorreceptores e a respiração (Højgaard et al., 1998). (Figura 2)

Figura 2 – Mecanismos atuantes na variabilidade da frequência cardíaca

Legenda: Modelo de controle da frequência cardíaca, através da interação das atividades eferentes vagal e simpática sobre o nodo sinusal, modulados por comandos central, respiratório, barorreceptores arteriais e cardiopulmonares (Ribeiro et al., 1992)

O sistema nervoso simpático e parassimpático estão diretamente envolvidos nas modulações cardiovasculares na escala de tempo, variando de segundos a minutos. A rápida reação deste sistema modulador, frente às diversas situações,

mantém a homeostase cardiovascular. As alterações da FC são percebidas por uma variedade de barorreceptores e quimiorreceptores localizados nas artérias aorta e carótidas e no sistema cardiorrespiratório (Akselrod et al., 1981).

As atividades simpática e parassimpática, no nodo sinusal, desempenham uma ampla oscilação em cada ciclo cardíaco, podendo ser modulada pelos controles centrais, centros vasomotor e respiratório, e periféricos, pelas oscilações na pressão arterial e movimentos respiratórios. Estas oscilações geram flutuações rítmicas na descarga neural eferente, manifestada como oscilação na FC de curto e longo período. Pela análise destes ritmos pode-se fazer inferências sobre o estado e função de oscilações centrais, da atividade eferente simpática e parassimpática, de fatores humorais e do nodo sinusal (Malik et al., 1996).

Devido à inibição inspiratória do tono vagal, a FC mostra oscilações com uma frequência igual à frequência respiratória (arritmia sinusal respiratória). A inibição inspiratória é evocada primariamente pelos centros respiratórios, e reflexos periféricos, devido às mudanças hemodinâmicas. Receptores torácicos, também contribuem para a arritmia sinusal respiratória (Ravenswaaij-Arts et al., 1993).

A VFC é predominantemente influenciada pela atividade vagal, enquanto a FC é também influenciada pela atividade simpática. Em geral a variabilidade deve-se ao tono vagal, refletindo-se em alterações abruptas na VFC, com alterações menos significativas da FC (Huikuri et al., 1990).

Em indivíduos normais, ambos os tonos, simpático e vagal, oscilam durante o dia. Em condições como posição ortostática, estresse mental e atividade física, há um aumento do tono simpático. Já o tono vagal, encontra-se aumentado durante o repouso (Goldberger et al., 1999). Em indivíduos sedentários, o tono vagal encontra-

se reduzido e o tono simpático aumentado, promovendo portanto, baixa VFC (Migliaro et al., 2001).

Durante o repouso e em posição supina, a VFC está relacionada principalmente a efeitos do SNPS (Goldberger et al., 2001). Segundo Højgaard et al. (1998), na posição supina o balanço autonômico é progressivamente alterado em favor do SNPS, evidenciado por uma marcante redução da FC.

A VFC nos períodos diurno e noturno é regulada pelo ritmo circadiano. No período diurno o ritmo sinusal é predominantemente influenciado pelo tono simpático. Uma máxima VFC pode ser verificada no período da manhã, antes de acordar, refletindo uma alta atividade do tono vagal. Nas primeiras horas do dia, o tono simpático aumenta sua atividade, fazendo com que VFC decaia abruptamente durante as horas seguintes ao acordar (Huikuri et al., 1990; Cugini et al., 1999).

O sono está associado ao aumento da atividade vagal e diminuição da ativação simpática (Somers et al., 1993). A atividade simpática está reduzida a mais da metade em comparação com o estado de vigília e o estágio 4 do sono não-REM, mas elevada a níveis semelhantes à vigília durante o sono REM (Mancia, 1993). Interessantemente, há uma perda completa do tônus muscular postural associada ao sono REM. Durante o sono, há mudança no processamento neural de audição e possivelmente à outros estímulos (Somers et al., 1993).

1.2 Variabilidade da frequência cardíaca

Uma metodologia comumente utilizada para estimar-se a função do SNA,

incluindo a interação entre as atividades simpática e parassimpática, é a análise da VFC (Pagani et al., 1986; Huikuri et al., 1990; Nakagawa et al., 1998), que provê medidas sensíveis, quantitativas e não-invasivas, úteis na avaliação de estados fisiológicos e patológicos (Akselrod et al., 1981).

Segundo Malliani et al. (1991), a VFC analisa a complexidade da regulação neural sem isolar artificialmente a influência de cada ramo do SNA. É um método que permite monitorização contínua do controle autonômico, sendo, no entanto, um marcador autonômico com grande aplicabilidade clínica. As informações obtidas por este método podem ser mais exatas que as obtidas através de métodos invasivos, os quais podem causar mudanças na função do SNA devido à apreensão que eles causam (Baharav et al., 1995).

Mudanças nos padrões da VFC provêm um indicador primário e sensitivo do comprometimento da saúde. Uma alta variabilidade na FC é um sinal de boa adaptabilidade, implicando saúde individual com bom funcionamento dos mecanismos de controle autonômicos. Contrariamente, baixa variabilidade é freqüentemente um indicador de adaptabilidade anormal ou insuficiente do SNA, implicando em mau funcionamento fisiológico, pelos quais futuras investigações são exigidas para um diagnóstico específico (Pumprla et al., 2002).

A ação moduladora do SNS e SNPS é evidenciada batimento-a-batimento, durante cada ciclo cardíaco. A VFC descreve oscilações nos intervalos cardíacos (intervalos R-R), causadas por variações na descarga do SNA sobre o nodo sinusal (Malik et al., 1996). A VFC pode ser analisada através da distância entre as ondas R, chamado intervalo R-R, a partir do registro eletrocardiográfico (Crawford et al., 1999).

A duração entre os intervalos R-R não é constante no tempo, não mostrando periodicidade regular. Estas oscilações ocorrem não só em resposta a fatores ambientais, diferentes posturas ou atividades físicas, como também durante condições estacionárias; dependem da integridade funcional do mecanismo barorreflexo. Estão também relacionadas com os ritmos fisiológicos, como a respiração, e podem ser afetadas por pequenas alterações, como contrações ventriculares prematuras e bloqueios atrioventriculares (Lombardi, 2000).

Um aumento da atividade simpática reduz a duração dos intervalos R-R, reduzindo assim, a VFC. Da mesma maneira, a redução da FC por aumento da atividade vagal resulta em aumento da duração dos intervalos R-R e aumento da VFC (Lombardi, 2000; Migliaro et al., 2001).

Em 1996, a *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* definiram e estabeleceram normas de avaliação, interpretação fisiológica e utilização clínica da VFC. Os padrões utilizados clinicamente para esta avaliação incluem índices no domínio do tempo - por métodos estatísticos ou por índices geométricos, e no domínio da frequência - pela transformação rápida de Fourier ou auto-regressão (Malik et al., 1996).

Os métodos no domínio do tempo quantificam a variabilidade total presente no traçado eletrocardiográfico analisado, e são influenciados por mudanças em ambas as atividades, simpática e vagal, tornando-os medidas não específicas do balanço simpato-vagal. São úteis para detectar anormalidades na atividade autonômica, porém não podem ser utilizados para quantificar mudanças específicas da atividade simpática ou parassimpática, refletindo a atividade autonômica de

maneira global, ou seja, se há ou não alguma alteração (Grupi et al., 1994; Pumprla et al., 2002).

Os métodos no domínio da frequência (análise espectral) avaliam e quantificam a variabilidade encontrada no traçado eletrocardiográfico, mesmo com a sobreposição das atividades dos dois ramos do SNA. Permite a identificação e separação de grupo de ondas, constituindo um gráfico de frequências de ondas, onde frequências semelhantes são agrupadas. Separa os componentes simpático e parassimpático, por meio de frequências de ondas e suas respectivas origens fisiológicas (Grupi et al., 1994).

1.3 Relação entre o sistema nervoso autônomo e a fibromialgia

A etiologia da fibromialgia (FM) permanece desconhecida e os mecanismos fisiopatológicos são cada vez mais discutidos. Pacientes com FM apresentam distúrbios no sistema de resposta ao estresse, o qual é composto pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e pelo SNA (Martinez-Lavin et al., 1998). Estudos prévios indicam que indivíduos com FM apresentam distúrbios no eixo HPA (Catley et al., 2000). Entretanto, Klerman et al. (2001) sugerem que as anormalidades encontradas no eixo HPA não são as causas primárias da FM nem a causa de seus sintomas.

Outra hipótese que poderia explicar a patogênese da FM seria uma alteração no SNA, embora esta alteração seja bem comprovada pela literatura (Vaerøy et al.,

1989; Martínez-Lavín et al., 1997; Cohen et al., 2001), ainda é controverso se os sintomas encontrados estariam relacionados a esta alteração. A disfunção do SNA, disautonomia, ou alteração do ritmo circadiano, é freqüentemente encontrada em indivíduos com FM, sendo descrita por Martinez-Lavin e Hermosillo em 2000, como uma hiperatividade persistente do SNA associada à hiporreatividade a fatores estressantes.

Anormalidades da função autonômica têm sido descritas em uma variedade de condições clínicas. Em quase todas estas condições, estão presentes sintomas cardiovasculares. Sintomas constitucionais como fadiga fácil e intolerância ao exercício também são atribuídas a mecanismos de controle neurocirculatórios anormais. Em condições caracterizadas por envolvimento generalizado do SNA, outros sintomas são relatados como: problemas de motilidade gastrointestinal alterada, anormalidades de sudorese, distúrbios visuais, cefaléias e parestesias (Taylor, 1994).

A função autonômica encontra-se alterada também em diversos estados patológicos como: distúrbios do pânico, ansiedade, depressão, estresse pós-traumático, síndrome do intestino irritável (Cohen et al., 2001) e, distúrbios do sono (Webb, 1998), sugerindo que a alteração autonômica poderia ter um papel importante na patogênese da FM.

A FM é uma doença crônica caracterizada por dor músculo-esquelética generalizada e dor excessiva em determinados pontos dolorosos, acompanhada de diversos sintomas multissistêmicos como fadiga, distúrbios do sono, cansaço matinal, síndrome do intestino irritável, parestesias, cefaléias, síndrome seca, e fenômeno de Raynaud (Wolfe et al., 1990).

A FM vem sendo descrita desde a década de 70 como uma entidade clínica distinta. Porém, só em 1990, estabeleceu-se um consenso para sua definição e para os critérios de classificação, nos quais deve estar presente uma história de dor generalizada há pelo menos três meses e, sensibilidade exacerbada à palpação em 11 dos 18 pontos dolorosos determinados pelo Colégio Americano de Reumatologia -ACR (Wolfe et al., 1990).

Dentre os sintomas associados à FM, a fadiga, os distúrbios do sono e a rigidez matinal são encontrados em 73 à 85% dos pacientes, enquanto outros sintomas como dor generalizada, parestesias, cefaléia e ansiedade ocorrem em aproximadamente 45 à 69% dos casos. Os sintomas menos comuns, que apresentam-se em menos de 35% dos casos são a síndrome do intestino irritável, síndrome seca, e fenômeno de Raynaud (Wolfe et al., 1990).

Recentemente, tem havido muito interesse na possível função do SNA na patogênese da FM. Alguns sintomas como distúrbios do sono, cansaço matinal e fadiga, podem estar relacionados à disfunção do SNA durante o período noturno.

Dentre as diversas maneiras de se avaliar a função autonômica, a análise da VFC é um método simples, não-invasivo e relativamente de baixo custo, que permite analisar o ritmo circadiano de maneira altamente eficaz.

Apesar de alguns estudos terem verificado a função autonômica através da VFC em indivíduos com FM, estes concentraram-se na análise da VFC em 24 horas de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, ou na análise de curtos períodos de horas específicas. No entanto, parece importante estudar as variações que possam ocorrer em indivíduos com FM durante o período noturno, já que alguns sintomas relacionam-se com este período.

2 OBJETIVO

Estudar o comportamento do sistema nervoso autônomo através da análise da variabilidade da frequência cardíaca utilizando-se registros eletrocardiográficos obtidos durante um período de 24 horas contínuas, tanto durante o período total de 24 horas, como durante o período noturno, em mulheres com FM, comparando os resultados com mulheres saudáveis.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram entrevistadas 110 mulheres com diagnóstico médico de FM para possível inclusão neste estudo. Participaram do estudo 20 mulheres entre 35 e 55 anos (média $44,40 \pm 5,01$), sedentárias, diagnosticadas com FM de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e de acordo com os critérios de exclusão (Wolfe et al., 1990).

Os critérios de exclusão consistiram em uso de medicação que alterasse a atividade do SNA, incluindo drogas antihipertensivas, tranqüilizantes e/ou antidepressivos há mais de quatro semanas antes do estudo, com exceção de analgésicos simples por mais de duas semanas; pacientes com sintomas psicóticos, anormalidades cardíacas estruturais, qualquer doença reumática inflamatória concomitante ou qualquer outra doença que afetasse o SNA; abuso de álcool e tabagistas.

Todas as participantes assinaram um termo de consentimento (ANEXO) após receberem informações detalhadas sobre o estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.2 Controles

O grupo controle consistiu de 20 indivíduos saudáveis, pareados pela idade,

gênero, índice de massa corporal (IMC), frequência cardíaca, que não fizessem uso de bebidas alcoólicas, não fossem tabagistas, e não fizessem uso de medicação psicotrópica ou que alterasse a atividade do SNA.

Estes indivíduos foram escolhidos do protocolo 1377/98/72 do Instituto do Coração, Divisão de Clínica Médica do HCFMUSP. Este protocolo foi desenvolvido com o propósito de criar um banco de dados, com indivíduos sem patologia cardíaca, a fim de se estabelecer um padrão de valores normais para os índices de VFC (Antelmi et al., 2004).

3.3 Métodos

Cada participante realizou um eletrocardiograma de repouso para excluir patologias cardíacas pré-existentes que pudessem alterar os resultados, verificação da pressão arterial e, exames laboratoriais como TSH, T4 livre (tiroxina livre), glicemia, uréia e creatinina.

Todos os participantes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) de 24 horas. A duração das gravações eletrocardiográficas na maioria dos indivíduos incluídos no estudo, 34 indivíduos (85%), foi de 24 horas, sendo que destes indivíduos 20 são do grupo FM (100%). Quatro indivíduos (10%), obtiveram gravações de 23 horas e dois indivíduos (5%) gravações de 22 horas.

Os traçados eletrocardiográficos foram adquiridos através de um gravador portátil Marquette 8000, e analisados através do processador Marquette MARS 8000, utilizando o software MARS versão 4.0 (Milwaukee, EUA). A classificação dos

batimentos foi feita inicialmente de forma automática pelo sistema, sendo eliminados um intervalo RR antes e dois após cada batimento ectópico. Posteriormente, foram revisados manualmente todos os traçados, sendo excluídas gravações com mais de 2% de artefatos.

Em todos os indivíduos a VFC foi analisada durante 24 horas (média 23 h 50 min $\pm$ 30 min) e durante três horas do período noturno, da 01:00 às 04:00 horas, no qual todos os indivíduos analisados encontravam-se dormindo, conforme consta no diário do Holter.

Os seguintes índices no domínio do tempo foram comparados: desvio-padrão de todos intervalos R-R normais (SDNN), desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de cinco minutos (SDANN), média dos desvios-padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de cinco minutos (SDNNi), raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos (RMSSD), e porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior do que 50 ms (pNN50).

No domínio da frequência (transformada rápida de Fourier), os seguintes índices foram comparados: baixa frequência (LF) de 0,04 a 0,15 Hz, alta frequência (HF) de 0,15 a 0,40 Hz, faixa total de frequências (WF) de 0,003 a 1,70 Hz, e a razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF).

3.4 Análise estatística

Realizou-se a análise descritiva das variáveis quantitativas no domínio do

tempo e no domínio da frequência, através dos valores médios, mínimos, máximos e, desvios-padrão.

Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade, estando todas em distribuição normal. Para a comparação de médias entre os grupos, realizou-se o teste de hipótese *t-Student*. O software estatístico utilizado foi SPSS para Windows, versão 11.5.

O nível de significância adotado foi 0,05. As diferenças observadas durante a análise, foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade (p) foi inferior a 0,05 (5%).

4 RESULTADOS

No presente estudo foram analisados 40 indivíduos do sexo feminino, com idade média ($\pm$ desvio-padrão) de 44,53 ($\pm$ 5,10) anos, sendo divididos em dois grupos, um controle e outro FM, com 20 indivíduos cada, pareados conforme a idade e o IMC, cujos valores estão representados na Tabela 1. Não houve diferença significativa quanto à idade ($p = 0,88$) e o IMC ($p = 0,46$) entre ambos os grupos.

Tabela 1 - Análise descritiva da idade e IMC dos grupos controle e fibromialgia

	IDADE		IMC	
	Controle	FM	Controle	FM
Média	44,65	44,40	25,39	26,10
Desvio-padrão	5,32	5,01	1,98	3,81
Mínimo	35,00	36,00	22,40	18,41
Mediana	44,50	43,00	24,90	25,90
Máximo	55,00	52,00	29,40	33,36

Legenda: IMC = índice de massa corporal (kg/m^2); FM = fibromialgia

4.1 Análise da variabilidade da frequência cardíaca no período noturno

Os índices no domínio do tempo e no domínio da frequência relacionados às variações dos intervalos R-R, obtidas de gravações eletrocardiográficas durante 3 horas do período noturno, que estimam a atividade autonômica noturna em ambos os grupos controle e FM, estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Variáveis mensuradas pelo domínio do tempo e pelo domínio da frequência no período noturno

VARIÁVEL	GRUPO FM	GRUPO CONTROLE	SIGNIFICÂNCIA
(ms)	(N = 20)	(N = 20)	
SDNN	69,60 (15,50)	72,75 (22,97)	p = 0,620 (NS)
SDANN	42,60 (13,40)	40,20 (14,46)	p = 0,590 (NS)
SDNNi	49,30 (12,70)	55,30 (15,87)	p = 0,195 (NS)
RMSSD	26,55 (8,99)	36,80 (13,68)	p = 0,009 **
pNN50	7,13 (7,11)	17,29 (13,59)	p = 0,006 **
LF	20,45 (5,97)	22,44 (6,14)	p = 0,305 (NS)
HF	12,06 (3,71)	17,94 (6,92)	p = 0,002 **
WF	37,70 (9,36)	42,17 (10,99)	p = 0,175 (NS)
LF/HF	1,79 (0,40)	1,38 (0,50)	p = 0,015 *

Legenda: Os resultados estão apresentados como média (desvio-padrão); SDNN = desvio-padrão de todos intervalos R-R; SDANN = desvio-padrão das médias dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos; pNN50 = porcentagem de intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; LF = baixa frequência; HF = alta frequência; WF = faixa total de frequências; LF/HF = razão entre baixa e alta frequência; NS = não significante; * < 0,05; ** < 0,01

Ao comparar os índices da VFC entre os grupos controle e FM, encontrou-se diferenças significativas entre os índices RMSSD, pNN50, HF e LF/HF. O grupo FM apresentou significativamente menores valores dos índices RMSSD (26,55 ± 8,99 vs 36,80 ± 13,68; p = 0,009), pNN50 (7,13 ± 7,11 vs 17,29 ± 13,59; p = 0,006), HF (12,06 ± 3,71 vs 17,94 ± 6,92; p = 0,002), sendo estes índices relacionados à

atividade parassimpática, e valores significativamente maiores do equilíbrio simpato-vagal, expressos pelo índice LF/HF ($1,76 \pm 0,43$ vs $1,38 \pm 0,50$; $p = 0,015$).

Ao analisar-se as variáveis temporais e espectrais, que representam a atividade do SNS, durante o período noturno, constatou-se que não houve alterações significativas no tônus simpático em ambos os grupos. Também não houve alterações significativas na média dos intervalos NN ($p = 0,217$), cujos valores para os indivíduos do grupo FM foram ($862,40 \pm 23,40$) e para o grupo controle ($905,90 \pm 25,60$).

Os valores médios dos índices da VFC que expressam a atividade simpática no domínio do tempo (índices temporais) e no domínio da frequência (índices espectrais), para os grupos controle e FM, estão ilustrados na Figura 3.

Figura 3 – Atividade simpática analisada durante o período noturno

Legenda: Valores não significativos para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisados os índices que expressam a atividade simpática. SDNN = desvio-padrão de todos intervalos R-R; SDANN = desvio-padrão das médias dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; LF = baixa frequência; WF = faixa total de frequências

Nota-se que os valores obtidos pelos índices temporais (SDNN, SDANN e SDNNi) e espectrais (LF e WF) não apresentaram significância estatística. A Figura 4 ilustra os valores médios dos índices da VFC que expressam a atividade parassimpática no domínio do tempo e no domínio da frequência, para os grupos controle e FM. Os valores obtidos pelos índices temporais (RMSSD e pNN50) e espectral (HF) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, constatando-se portanto, menores valores destes índices para o grupo FM.

Figura 4 – Atividade parassimpática analisada durante o período noturno

Legenda: Valores significativos para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisados os índices que expressam a atividade parassimpática. RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos; pNN50 = porcentagem de intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; HF = alta frequência; ** significância < 0,01

Devido aos menores valores referentes à atividade parassimpática no grupo FM, e sendo a razão LF/HF estabelecida por valores tanto da LF quanto da HF, sabe-se que a modificação de valores de qualquer um destes índices interfere na razão

LF/HF. O balanço simpato-vagal expresso pelo índice LF/HF mostrou diferença estatisticamente significativa, para uma significância (p) menor que 0,05. Conforme a Figura 5, os valores médios para a razão LF/HF apresentam-se maiores no grupo FM. Esta diferença deve-se, conforme os resultados acima, à diminuição da atividade parassimpática no grupo FM.

Figura 5 – Balanço simpato-vagal analisado durante o período noturno

Legenda: Valor significativo para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisado o balanço simpato-vagal. LF/HF = razão entre baixa e alta frequência; * significância < 0,05

Os resultados demonstrados neste estudo indicam uma variação circadiana, no grupo FM manifestada por baixa atividade parassimpática e predominante atividade simpática noturna. No entanto, a atividade simpática, não mostrou diferença significativa entre os grupos.

A Figura 6A e 6B ilustra o comportamento do SNA durante o sono, entre duas mulheres de nosso estudo, sendo uma do grupo controle e outra do grupo FM. Nesta figura observa-se uma onda mais apiculada da faixa de alta frequência (HF) no

indivíduo controle, e uma onda menos apiculada no indivíduo do grupo FM. Este comportamento encontra-se semelhante entre todos os indivíduos pareados deste estudo. Nota-se claramente através do histograma da força espectral, a diferença existente entre a atividade parassimpática entre ambos os grupos no período noturno.

Figura 6A e 6B – Histograma da força espectral no período noturno

A

B

Legenda: Exemplo da análise da VFC pela força espectral, realizada no período noturno, em dois indivíduos pareados pelo gênero, idade e índice de massa corporal. Cada histograma representa a força espectral do traçado original da frequência cardíaca. A área sob cada pico, corresponde à amplitude de cada oscilação (calculada do comprimento do intervalo R-R) presente no traçado da frequência cardíaca. A = indivíduo do grupo controle; B = indivíduo do grupo fibromialgia; LF = faixa de baixa frequência; HF = faixa de alta frequência

4.2 Análise da variabilidade da frequência cardíaca no período de 24 h

Os índices no domínio do tempo e no domínio da frequência relacionados às variações dos intervalos R-R, obtidas de gravações eletrocardiográficas durante um período de 24 horas, que estimam a atividade autonômica durante todo o ciclo sono-vigília, em ambos os grupos controle e FM, estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Variáveis mensuradas pelo domínio do tempo e pelo domínio da frequência em período de 24 horas

VARIÁVEL	GRUPO FM	GRUPO	SIGNIFICÂNCIA
		CONTROLE	
(ms)	(N = 20)	(N = 20)	
SDNN	119,50 (22,30)	128,80 (31,30)	p = 0,284 (NS)
SDANN	108,20 (21,20)	117,20 (31,80)	p = 0,300 (NS)
SDNNi	48,00 (9,30)	52,20 (11,20)	p = 0,217 (NS)
RMSSD	22,50 (5,50)	27,30 (8,10)	p = 0,035 *
pNN50	4,27 (3,13)	7,66 (5,89)	p = 0,031 *
LF	20,00 (4,33)	21,51 (4,10)	p = 0,265 (NS)
HF	10,03 (2,98)	12,27 (3,05)	p = 0,025 *
WF	34,75 (6,62)	37,86 (7,27)	p = 0,167 (NS)
LF/HF	2,08 (0,41)	1,80 (0,33)	p = 0,025 *

Legenda: Os resultados estão apresentados como média (desvio-padrão); SDNN = desvio-padrão de todos intervalos R-R; SDANN = desvio-padrão das médias dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos; pNN50 = porcentagem de intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; LF = baixa frequência; HF = alta frequência; WF = faixa total de frequências; LF/HF = razão entre baixa e alta frequência; NS = não significante; * < 0,05

Comparações entre os grupos durante o período de 24 horas de análise da VFC, mostraram que os índices que refletem a atividade parassimpática, avaliados pela análise no domínio do tempo pelo índice RMSSD ($22,50 \pm 5,50$ vs $27,30 \pm 8,10$; $p = 0,035$) e pelo índice pNN50 ($4,27 \pm 3,13$ vs $7,66 \pm 5,89$; $p = 0,031$); e avaliados pela análise no domínio da frequência pelo índice HF ($10,03 \pm 2,98$ vs $12,27 \pm 3,05$; $p = 0,025$) tiveram diminuição significativa no grupo FM. A razão LF/HF apresentou valores diferentes estatisticamente entre os grupos ($2,08 \pm 0,41$ vs $1,80 \pm 0,33$; $p = 0,025$), estando o equilíbrio simpato-vagal maior significativamente no grupo FM.

Os índices que expressam a atividade parassimpática tiveram decréscimo mais significativo durante o período noturno do que durante todo o ciclo sono-vigília, e a atividade simpática analisada pelos índices SDNN, SDANN, SDNNi e LF, também não apresentou valores significantes, tanto no período noturno quanto no período de 24 horas. Também não houve alterações significativas na média dos intervalos NN ($p = 0,426$), cujos valores para os indivíduos do grupo FM foram ($732,90 \pm 14,70$) e para o grupo controle ($752,40 \pm 19,30$).

Os valores médios dos índices da VFC que expressam a atividade simpática no domínio do tempo (índices temporais) e no domínio da frequência (índices espectrais), em ambos os grupos controle e FM, estão ilustrados na Figura 7. Ao analisar-se as variáveis temporais (SDNN, SDANN e SDNNi) e espectrais (LF e WF) que representam a atividade do SNS, durante o período de 24 horas, constatou-se que não houve alterações significativas no tônus simpático entre os grupos.

A Figura 8 ilustra os valores médios dos índices da VFC que expressam a atividade parassimpática no domínio do tempo e no domínio da frequência, para os grupos controle e FM. Os valores obtidos pelos índices temporais (RMSSD e

pNN50) e espectral (HF) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, constatando-se portanto, menores valores destes índices para o grupo FM.

Figura 7 - Atividade simpática analisada durante o período de 24 horas

Legenda: Valores não significativos para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisados os índices que expressam a atividade simpática. SDNN = desvio-padrão de todos intervalos R-R; SDANN = desvio-padrão das médias dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos de cinco minutos; LF = baixa frequência; WF = faixa total de frequências

A comparação entre os grupos controle e FM, durante o período de 24 horas, no qual incluem-se o período de sono e vigília, não mostrou diferença significativa na atividade do SNS, tanto nos índices temporais quanto nos espectrais. Já a atividade parassimpática, durante um período de 24 horas, apresentou diferença significativa para uma significância (p) menor que 0,05, ao comparar-se ambos os grupos controle e FM, estando os índices RMSSD, pNN50 e HF com menores valores no grupo FM, ou seja, menor atividade parassimpática (Figura 8).

Figura 8 - Atividade parassimpática analisada durante o período de 24 horas

Legenda: Valores significativos para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisados os índices que expressam a atividade parassimpática. RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos; pNN50 = porcentagem de intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; HF = alta frequência; * significância $< 0,05$

O balanço simpato-vagal, analisado através da razão LF/HF, mostrou diferença estatisticamente significativa, conforme ilustra a Figura 9. A razão LF/HF apresentou-se significativamente maior no grupo FM, em comparação ao grupo controle, ambos durante o período de sono ($p = 0,015$) assim como durante o período de 24 horas ($p = 0,025$), sugerindo predominância simpática no grupo FM. Sendo este índice uma razão entre os valores da LF e HF, o mesmo encontra-se alterado por uma diminuição do índice HF, sendo que o índice LF não apresentou diferença entre os grupos.

Nota-se que as diferenças encontradas entre os grupos, no que se refere aos valores dos índices que expressam a atividade parassimpática, apresentam-se mais significantes no período noturno do que no período de 24 horas. Os índices que representam a atividade do SNPS (RMSSD, pNN50 e HF) mostraram

comportamento similar entre indivíduos do grupo FM, porém revelaram uma significativa diminuição de atividade quando comparado ao grupo controle, ambos durante o período noturno assim como durante o período de 24 horas ($p < 0,05$). No entanto, os resultados deste estudo não mostraram hiperatividade simpática, sem diferenças entre os índices temporais e espectrais que refletem atividade simpática.

Figura 9 – Balanço simpato-vagal analisado durante o período de 24 horas

Legenda: Valor significativo para as diferenças encontradas entre os grupos, quando analisado o balanço simpato-vagal. LF/HF = razão entre baixa e alta frequência; * significância $< 0,05$

A Figura 10A e 10B ilustram o comportamento do SNA durante o ciclo sono-vigília, entre duas mulheres de nosso estudo, sendo uma do grupo controle e outra do grupo FM. Através do histograma da força espectral, pode-se notar as diferenças existentes entre o comportamento dos sistemas nervosos simpático e parassimpático que são expressos pelas faixas de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), respectivamente. O indivíduo do grupo fibromialgia (B) apresenta atividade

simpática semelhante ao indivíduo do grupo controle (A), porém menor atividade parassimpática. Este comportamento encontra-se semelhante entre todos os indivíduos pareados deste estudo.

Figura 10A e 10B – Histograma da força espectral no período de 24 horas

A

B

Legenda: Exemplo da análise da VFC pela força espectral, realizada durante o período de 24 horas, em dois indivíduos pareados pelo gênero, idade e índice de massa corporal. Cada histograma representa a força espectral do traçado original da frequência cardíaca. A área sob cada pico, corresponde à amplitude de cada oscilação (calculada do comprimento do intervalo R-R) presente no traçado da frequência cardíaca. A = indivíduo do grupo controle; B = indivíduo do grupo fibromialgia; LF = faixa de baixa frequência; HF = faixa de alta frequência

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da casuística utilizada

O principal enfoque deste estudo foi analisar o comportamento do SNA durante o período noturno e também durante o período de 24 horas, em pacientes com FM e em indivíduos saudáveis (grupo controle). Para a realização deste estudo fizemos a coleta dos dados no Complexo do Hospital das Clínicas incluindo o Ambulatório de Patologias e o Instituto do Coração, onde foram coletados os dados dos indivíduos dos grupos FM e controle, respectivamente.

Inicialmente foram entrevistados 315 indivíduos do sexo feminino com possível diagnóstico de FM, encaminhados ao ambulatório de fibromialgia. Destes, apenas 110 indivíduos (35%) foram diagnosticados clinicamente com FM, e 205 indivíduos (65%) foram diagnosticados com FM, porém com outras patologias associadas, ou com diagnóstico falso-positivo, impossibilitando a utilização destes dados neste estudo.

O diagnóstico da FM deve ser feito segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), segundo o qual o indivíduo deve apresentar quadro algico generalizado, persistente por mais de três meses, presente tanto do lado direito e esquerdo do corpo, quanto acima e abaixo da cintura e, dor em 11 de 18 pontos dolorosos durante a palpação digital, realizada com uma pressão aproximada de 4 kg/cm² (Wolfe et al., 1990).

Dos 110 indivíduos diagnosticados com FM, 20 (18,2%) consentiram em participar do estudo, quatro (3,6%) se recusaram a participar, três (2,8%) foram excluídos, pois apresentaram níveis alterados nos exames laboratoriais, quatro

(3,6%) foram excluídos por serem tabagistas e 79 (71,8%) foram excluídos por estarem sob o efeito de medicamentos (principalmente anti-depressivos, analgésicos e relaxantes musculares) e também indivíduos que não se enquadravam na faixa etária pré-fixada.

Sabe-se que a VFC pode ser significativamente influenciada por vários grupos de drogas, agindo direta ou indiretamente no SNA, portanto a influência da medicação deve ser considerada na interpretação da VFC. Por exemplo, drogas sedativas, analgésicas e anestésicas causam depressão do sistema nervoso central (Ravenswaaij-Arts et al., 1993).

Quanto ao tabagismo, sabe-se que o uso contínuo da nicotina provoca aumento da FC, aumento do componente LF e diminuição do componente HF da VFC (Yung et al., 2003). Indivíduos com FM tabagistas apresentam quadro algico mais severo que os não tabagistas (Yunus et al., 2002).

A faixa etária pré-fixada foi de 35 a 55 anos, sendo os indivíduos com idades superiores ou inferiores não incluídos neste estudo. Esta faixa etária foi escolhida por ser a que mais abrange os indivíduos com FM, sendo limitada aos 55 anos para evitar a influência de outras alterações causadas pelo próprio envelhecimento. Stein et al. (1997) e Antelmi et al. (2004), verificaram que a maioria dos índices da VFC diminuíram com o aumento da idade, tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência.

A coleta de dados teve duração de 15 meses devido à dificuldade que encontramos na inclusão de indivíduos com diagnóstico clínico positivo de FM, sendo um dos principais problemas encontrados o uso de medicamentos. Apesar de no ambulatório de fibromialgia prevalecer o tratamento não medicamentoso com a

inclusão da prática regular de atividade física, vários pacientes chegavam à primeira consulta, vindos da triagem, já medicados. Outro problema encontrado que levou a uma maior duração da nossa coleta de dados, foram os casos de diagnóstico falso-positivo.

Em relação ao grupo controle, para que fosse possível apenas a inclusão de indivíduos saudáveis, estes foram localizados em um banco de dados do Instituto do Coração através do protocolo 1377/98/72, no qual estão incluídos 361 indivíduos do sexo feminino. Este protocolo existe com o propósito de criar um banco de dados com indivíduos sem patologia cardíaca, a fim de se estabelecer um padrão de valores normais para os índices da VFC (Antelmi et al., 2004).

Os indivíduos deste banco de dados foram selecionados através de um pareamento com os indivíduos do grupo FM, visando a homogeneidade dos grupos. Os critérios para o pareamento dos grupos foram a faixa etária e o índice de massa corporal (IMC), além dos critérios de inclusão (sexo feminino, sedentárias, não tabagistas, não etilistas, não medicadas e sem patologias cardíacas ou crônicas associadas).

Para cada indivíduo do grupo FM foi encontrado um indivíduo com biotipo e idade semelhantes. A análise estatística foi realizada através do pareamento dos dois grupos. Uma particularidade deste estudo foi o pareamento dos indivíduos através do IMC, ou seja, indivíduos com biotipo semelhantes. Ainda, para assegurar uma adequada comparação quanto ao comportamento do SNA, os dois grupos constituíram-se de indivíduos sedentários.

Sabe-se que o exercício físico regular induz adaptações no SNA que resultam em alterações cardiovasculares. Indivíduos previamente sedentários após prolongado

treinamento físico apresentam aumento do condicionamento físico, associada a redução da FC ao repouso, e aumento da atividade parassimpática ao repouso (Seals, Chase et al., 1989).

5.2 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no período noturno

A metodologia utilizada neste estudo permite analisar a modulação do SNA através da interpretação dos métodos de análise da VFC. A VFC, assim como outros fenômenos fisiológicos, reflete uma complexa interação entre células, tecidos e órgãos que são afetados por diversos fenômenos fisiológicos e patológicos. Alterações na VFC são encontradas não só em patologias cardíacas, mas também em desordens fisiopatológicas caracterizadas pela alteração neuro-humoral (Nogueira, 2006).

A metodologia utilizada está em acordo com as normas da *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Os métodos utilizados, domínio do tempo e domínio da frequência, foram analisados através de índices que correlacionam-se entre si. Os dois métodos foram utilizados para assegurar maior confiabilidade nos resultados, já que o *software* utilizado, MARS versão 4.0 (Milwaukee, EUA), fornece ambos os métodos.

Os índices da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência estão fortemente correlacionados, sendo os resultados do domínio da frequência

equivalentes às medidas do domínio do tempo. Os índices pNN50 e RMSSD correlacionam-se com HF; SDANN e SDNNi correlacionam-se com LF; SDNN correlaciona-se significativamente com a força espectral total (WF) (Sztajzel, 2004; Pumprla et al., 2002). No entanto, as medidas no domínio da frequência aparentemente facilitam uma avaliação mais precisa sobre a direção e magnitude nas mudanças do balanço simpato-vagal do que as medidas no domínio do tempo (Pumprla et al., 2002).

A faixa de LF está relacionada à uma combinação de influências simpáticas e parassimpáticas, influenciadas pela termorregulação, tônus vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e reflexo barorreceptor. Já a faixa HF é predominantemente influenciada pela atividade parassimpática, sendo esta faixa de frequências influenciada pela frequência respiratória. A razão LF/HF é considerada uma medida do balanço simpato-vagal, e conseqüentemente reflete modulações simpáticas (Malik et al., 1996; Grupi et al., 1994).

Para a análise da VFC no período noturno utilizou-se o período de longa duração da gravação eletrocardiográfica, compreendida entre 01:00 e 04:00 horas, ou seja, durante três horas do período noturno, no qual todos os indivíduos analisados encontravam-se dormindo, conforme consta no diário do Holter.

O período de longa duração foi preferível neste estudo, pois o objetivo foi avaliar a variabilidade circadiana. Curtos períodos de gravações, aproximadamente 5 a 20 minutos, são realizados com rigoroso controle experimental considerando que as modulações sejam estacionárias e que o paciente seja um estado fisiológico simples durante a aquisição dos dados. Durante períodos de longa duração os componentes da VFC não podem ser considerados estacionários, já que o SNA é muito sensível a

mudanças de comportamento interno e externo (Malik et al., 1996; Kuo et al., 1999; Nogueira, 2006).

Nossos resultados demonstraram que os índices temporais SDNN, SDANN, SDNNi e os índices espectrais LF e WF, que relacionam-se à influência predominantemente simpática, apresentam valores semelhantes nos grupos controle e FM ($p > 0,05$) durante o sono. Assim como também a média dos intervalos NN apresentou-se semelhante entre os grupos ($p = 0,217$).

Sabe-se que o ritmo circadiano normal apresenta predomínio da atividade simpática sobre a vagal durante o dia e predomínio da atividade vagal durante a noite, sendo que durante o período de sono a VFC começa a aumentar, isto é, há aumento do predomínio vagal durante as horas de sono, com progressivo aumento da atividade vagal conforme os estágios do sono (Huikuri et al., 1990; Cugini et al., 1999).

A atividade simpática decai a valores mínimos nos estágios 3 e 4 do sono, enquanto a atividade vagal exibe uma tendência à inversão com valores aumentados durante o sono, obtendo valores máximos ao mesmo tempo em que a atividade simpática apresenta-se mais baixa (Baharav et al., 1995), sendo que durante o estágio REM (movimento rápido dos olhos) a atividade simpática aumenta a níveis semelhantes ao estado de vigília (Somers et al., 1993; Bonnet, Arand, 1997).

O comportamento do sistema nervoso simpático, como demonstrado em nossos resultados, apresentou-se dentro dos padrões de normalidade, já que os índices no domínio do tempo e no domínio da frequência, que expressam a atividade predominantemente simpática, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos do grupo FM e os indivíduos do grupo controle.

Indivíduos normais apresentam atividade parassimpática alta durante o período de sono (Huikuri et al., 1990; Cugini et al., 1999; Massin et al., 2000), assim como verificado em nosso grupo controle. Em nosso estudo os índices temporais RMSSD e pNN50 e o índice espectral HF (que refletem a ativação do SNPS), mostram diferenças significativas entre os grupos durante o sono, com valores mais altos no grupo controle.

Estes índices mostraram comportamento similar entre os indivíduos do grupo FM, e valores significativamente diferentes em comparação ao grupo controle. Os índices RMSSD, pNN50 e HF apresentaram valores diminuídos significativamente no grupo FM, devido à baixa atividade parassimpática nestes indivíduos.

Não encontramos na literatura, até o presente momento, estudos que analisam a VFC em indivíduos com FM no período noturno. No entanto, Cohen et al. (2000) e Cohen et al. (2001) analisaram os índices da VFC através do domínio da frequência (análise espectral) em indivíduos com FM e em indivíduos saudáveis durante análise de curta duração (20 minutos) ao repouso. Obtiveram como resultado o índice LF significativamente aumentado e o índice HF significativamente diminuído nos indivíduos com FM. Através destes resultados os autores sugerem que indivíduos com FM apresentam diminuída VFC, o que reflete em um estado basal de hiperatividade simpática.

Em nosso estudo o balanço simpato-vagal analisado pela razão LF/HF encontrou-se aumentado no grupo FM. Sendo este índice estabelecido pela LF e pela HF, sabe-se que a alteração de valores de uma das respectivas faixas de frequência provoca modificação nos valores da razão LF/HF. A diferença encontrada entre os

grupos deve-se aos menores valores da HF (atividade predominantemente parassimpática) no grupo FM.

A razão LF/HF, analisada durante o período de sono, apresentou-se significativamente maior em indivíduos com FM, quando comparada ao grupo controle ($p = 0,015$), com valores médios no grupo FM de $1,76 (\pm 0,43)$ e no grupo controle $1,38 (\pm 0,50)$. Constatou-se predominância da atividade simpática em indivíduos com FM, devido à redução na atividade parassimpática durante o sono, verificada pelo aumento da razão LF/HF nos indivíduos com FM em relação aos indivíduos saudáveis (controle). Segundo Otzenberger et al. (1998) a razão LF/HF aumentada reflete predominância simpática e coincide com sono leve.

A razão LF/HF foi analisada por Martínez-Lavín et al. (1998) no ciclo sono-vigília. Analisaram o índice LF/HF durante períodos de cinco minutos nas seguintes horas: 0, 3, 5, 10, 13, 18 e 21. Encontraram diferença significativa às 0 e 3 horas, interpretada como intensa hiperatividade simpática. Os autores sugerem que pacientes com FM apresentam um ritmo circadiano caracterizado por predominância noturna da faixa LF.

Este achado diverge do nosso estudo e pode ser devido à metodologia utilizada, sendo que em nosso estudo utilizamos a análise de longa duração. Visto que os indivíduos com FM apresentam freqüentes despertares, e ainda que o período de sono tem diferentes fases, torna-se mais coerente analisar períodos de longa duração.

Bonnet e Arand (1997) sugeriram que o aumento da atividade nervosa simpática precede e possivelmente está associado com a iniciação do sono REM e

despertares durante o sono. Segundo Martínez-Lavín et al. (1998) a hiperatividade simpática pode ser a causa dos despertares.

Distúrbios do sono são verificados nos indivíduos com FM através da menor eficiência de sono (tempo de sono/tempo na cama), do dispêndio de maior tempo no estágio 1 do sono (Cote, Moldofsky, 1997; Rizzi et al., 2004), redução do sono de ondas lentas (SWS) que envolve os estágios 3 e 4 do sono (Drewes et al., 1995a; Rizzi et al., 2004) e, por um aumento no número de despertares (Jennum et al., 1993; Harding, 1998). Comparados a indivíduos normais, indivíduos com FM apresentam menor SWS, menor sono REM, e menor tempo de sono, assim como duas vezes mais despertares por hora de sono (Rizzi et al., 2004).

Os distúrbios do sono na FM, caracterizados por sono não-reparador, despertares freqüentes, acordar mais cansado do que na noite prévia e rigidez matinal, estão presentes em mais de 75% dos indivíduos com FM. Os distúrbios do sono são de especial importância na fisiopatologia da FM, seja como sua causa ou como consequência (Branco, 1994; Lario, 1996).

Em várias condições que envolvem dores músculo-esqueléticas, ocorrem, não especificamente, distúrbios do sono. Indivíduos com FM exibem uma tendência à piora dos sintomas durante a noite (Branco, 1994; Roizenblatt, 2001), resultando em fadiga mais intensa durante o período da manhã do que na noite anterior, assim como uma variação diurna dos sintomas (Drewes et al., 1995b; Roizenblatt, 2001). Constata-se, portanto, piora da dor após sono precário (Roizenblatt, 2002).

Em indivíduos normais, a interrupção do sono produz grandes mudanças na distribuição dos estágios do sono, com diminuição dos estágios 2, 3, 4 e REM e aumento do estágio 1 (Bonnet et al., 1991). Anormalidades no sono não-REM podem

ser induzidas pela dor e/ou situações de angústia psicológica. Interessantemente, indivíduos com insônia crônica não apresentam esta anormalidade do sono (Carette, 1995).

Rizzi et al. (2004) sugerem que o sono não-reparador de indivíduos com FM, não está relacionado à marcante alteração na arquitetura do sono, mas sim por uma exacerbação do quadro algico. A má qualidade do sono representa um importante aspecto nas queixas da FM (Almeida et al., 2003), assim como o aumento da sensibilidade à dor está associado a grandes distúrbios do sono (Agargün et al., 1999).

Nossos achados não confirmam a hipótese de VFC diminuída ao repouso, já que os mesmos encontram-se no período de sono. Para a VFC estar diminuída a maioria dos índices teriam que estar diminuídos, inclusive os índices que refletem o ritmo circadiano (SDNN e SDANN), assim como a média dos intervalos NN que é um grande determinante da VFC, deveria estar aumentada (Migliaro et al., 2001).

Em nosso estudo não observamos hiperatividade simpática durante o sono, mas sim baixa atividade parassimpática. Como o sono é um processo oscilatório contínuo, a VFC de longa duração avalia a interação simpato-vagal continuamente durante o sono (Otzenberger et al., 1998). Através de nossos resultados constatamos que existe uma alteração na modulação simpato-vagal nos indivíduos com FM durante o sono. Esta alteração é consistente com o predomínio simpático, e pode estar associado aos distúrbios do sono não-REM e às queixas de frequentes despertares. Esta suposição necessita ser confirmada por estudo especificamente desenvolvido para este fim.

5.3 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no período de 24 horas

Para a análise da VFC no período de 24 horas utilizamos o período de longa duração de toda a gravação eletrocardiográfica, no qual todos os indivíduos analisados foram orientados a não alterar sua rotina diária habitual, e possibilitando a análise da variabilidade circadiana em todo o ciclo sono-vigília.

A função do sistema simpático analisada em período de 24 horas pelos índices LF, SDNN, SDANN, e SDNNi, não mostrou hiperatividade simpática durante todo o ciclo sono-vigília, ou seja, aumento dos valores destes índices comparados ao grupo controle, assim como nenhuma diferença entre estes índices nos indivíduos com FM e controles ($p > 0,05$). A atividade simpática não mostrou-se alterada entre os grupos durante o sono, assim como durante o período de 24 horas, não comprovando-se, portanto, a hipótese de hiperatividade simpática em indivíduos com FM.

Os índices que refletem a atividade do SNPS (RMSSD, pNN50 e HF), mostraram comportamento similar entre indivíduos com FM. Porém, estes índices revelaram um significativo decréscimo em seus valores quando comparados ao grupo controle, durante o período de 24 horas ($p < 0,05$), sugerindo diminuição de atividade parassimpática circadiana.

A razão LF/HF, a qual é um marcador do balanço simpato-vagal, encontrou-se significativamente maior em indivíduos com FM, quando comparada ao grupo controle, durante o período de 24 horas ($p = 0,025$). Em adultos normais, sob

condições de repouso, a razão LF/HF é geralmente entre 1 e 2 (Sztajzel, 2004). Em nosso estudo, o grupo FM apresentou valores médios de 2,08 ($\pm 0,41$) e o grupo controle 1,80 ($\pm 0,33$).

Observou-se que os valores do índice LF/HF apresentaram-se elevados não por um aumento do componente simpático, o qual manteve-se semelhante em ambos os grupos, mas sim por uma diminuição da atividade vagal. Estes achados indicam que existe predominância da atividade simpática em indivíduos com FM, devido à redução na atividade parassimpática durante todo o ciclo sono-vigília.

Nossos achados não confirmam a hipótese de VFC diminuída durante o período de 24 horas em indivíduos com FM. Para considerarmos a VFC diminuída, a maioria dos índices, tanto no domínio do tempo tanto no domínio da frequência, teriam que apresentar-se diminuídos, inclusive os índices que refletem o ritmo circadiano (SDNN e SDANN), assim como a média dos intervalos NN não apresentou significância, uma vez que a VFC depende da duração dos intervalos NN (Migliaro et al., 2001). No entanto, apenas os índices que refletem a atividade vagal apresentaram-se diminuídos.

Nossos achados discordam de estudo prévio realizado por Martínez-Lavín et al. (1998), através da análise espectral e temporal em período de 24 horas em indivíduos com FM e em indivíduos saudáveis. Estes autores constataram persistente predomínio do componente LF em 24 horas associada a diminuída VFC e diminuída atividade parassimpática, sugerindo hiperatividade simpática em 24 horas.

Um dos pontos a se discutir entre as diferenças encontradas no nosso estudo e a literatura citada, está na casuística utilizada. A inclusão de indivíduos na faixa etária dos 20 aos 60 anos, além da casuística constituir-se tanto de indivíduos do sexo

feminino quanto do masculino, e também o fato de alguns indivíduos apresentarem síndrome da fadiga crônica associada.

A discordância entre os resultados do estudo em questão e os nossos, talvez seja, em parte, decorrente da seleção não homogênea dos indivíduos estudados naquela pesquisa. Sabe-se que há uma diminuição significativa da VFC com o aumento da idade, com diminuição linear dos índices que refletem o SNPS até a faixa etária dos 50 anos, sendo que os índices que refletem o SNS apresentam decréscimo gradual a partir dos 30 anos. Os índices que refletem o predomínio da atividade parassimpática apresentam maiores valores no sexo feminino, enquanto os índices que refletem predominantemente a atividade simpática apresentam-se maiores no sexo masculino (Kuo et al., 1999; Antelmi et al., 2004).

5.4 Considerações finais

Os resultados deste estudo sugerem que indivíduos com FM apresentam um decréscimo da atividade parassimpática e inalterada atividade simpática, quando comparados com o grupo controle. No entanto, estes resultados não são concordantes com outras pesquisas, as quais têm mostrado hiperatividade do SNS (Martínez-Lavín et al., 1998; Cohen et al., 2001).

Martínez-Lavín et al. (1998) demonstraram que pacientes com FM apresentam diminuída VFC em 24 horas, manifestada também durante o período noturno por persistente predomínio do componente LF, consistente com

hiperatividade simpática. A disautonomia encontrada por estes autores caracteriza-se por hiperatividade simpática circadiana com exagerado tono simpático noturno, e falta de resposta simpática adicional ao estresse. Os autores sugerem que esta cronobiologia anormal pode ser a causa dos distúrbios do sono e fadiga encontradas nesta síndrome.

Cohen et al. (2000) demonstraram que pacientes com FM apresentam desregulação autonômica, manifestada por uma atividade simpática aumentada com concomitante diminuição da atividade parassimpática ao repouso. Sugerem, portanto, que na FM existe um estado basal autonômico de hiperatividade, suportando a idéia de que indivíduos com FM apresentam hiperatividade do SNS ao repouso.

Outras pesquisas sugerem hiperatividade simpática com falta de resposta simpática adicional ao estresse, tais como estimulação auditiva e imersão em água fria (Vaerø et al., 1989) e estresse ortostático (Cohen et al., 2001; Martínez-Lavín et al., 1997). Nestes estudos, a atividade autonômica foi analisada de diversas maneiras, e encontraram, assim como em nossos resultados, disfunção da neuroregulação autonômica em indivíduos com FM. No entanto, discordam sobre a função simpática e parassimpática encontradas nestes indivíduos.

Recentemente, tem-se dado um grande enfoque para o mecanismo cronobiológico. A disfunção do SNA é freqüentemente encontrada em pacientes com FM (Martínez-Lavín, 2002). Dentre as diversas maneiras de avaliar-se a função do SNA, a análise da VFC é um método simples, não invasivo e relativamente de baixo custo, que oferece importantes informações sobre a função autonômica.

Sabe-se que na FM há importante descondicionamento físico, com tendência ao sedentarismo. Já é bem estabelecido que, em indivíduos sedentários, o tono vagal

encontra-se reduzido e o tona simpático aumentado (Migliaro et al., 2001). Em nosso estudo ambos os grupos controle e FM foram constituídos de indivíduos sedentários, no entanto, o grupo FM apresentou atividade vagal reduzida significativamente em relação ao grupo controle durante todo o ciclo sono-vigília. Esta diferença encontrada entre os grupos implica em uma alteração autonômica, com comprometimento do componente parassimpático, já que a atividade simpática não apresentou diferença estatística.

O SNA tem grande influência e controle sobre os órgãos e sendo a FM uma patologia multissistêmica, pode ser provável que o SNA apresente um importante papel na fisiopatologia da FM. A melhora principalmente do quadro álgico, assim como a melhora de outros sintomas, vem sendo notada com a prática de exercícios físicos regulares, o que implica em um aumento da atividade parassimpática por melhora no condicionamento físico (Hautala, 2004).

Em nosso estudo constatamos que as alterações na atividade parassimpática apresentam-se mais significativas durante o sono do que durante todo o ciclo sono-vigília. Esta alteração mais evidente no período de sono pode ser devido ao fato de que durante o sono o indivíduo é exposto a menores quantidades de estímulos. Provavelmente os indivíduos analisados apresentam um estado basal de hipoatividade parassimpática, já que esta alteração permanece durante todo o ciclo sono-vigília. Sugerimos que mais estudos sejam realizados para confirmação da alteração autonômica na fisiopatologia da FM.

Nosso estudo sugere que indivíduos com FM apresentem disfunção autonômica, não caracterizada por hiperatividade simpática e sim por diminuição da atividade parassimpática, com a atividade simpática permanecendo sem alterações

estatisticamente significantes. No entanto, apesar de muitos estudos sobre a relação entre a alteração autonômica e a FM, é necessária uma análise mais criteriosa sobre a função do SNA durante o período noturno, ao qual muitos sintomas estão relacionados.

Em nosso estudo não comparamos os valores dos índices da VFC no período de 24 horas e no período noturno, pois é inapropriado comparar gravações de diferentes durações por existirem número de intervalos de tempo diferentes (Malik et al., 1996). No entanto, notou-se que as diferenças observadas entre pacientes com FM e controles, demonstraram maior significância para o período noturno do que para o período de 24 horas, sugerindo a existência de um estado basal de predominância simpática em pacientes com FM, melhor visualizados durante o período de sono.

Nosso achados, somados ao conhecimento atual que se tem sobre este quadro, reforçam a noção de que a desregulação do sistema que controla as reações ao estresse, e anormalidades cronobiológicas de seus componentes neuro-imune-endócrinos são favoráveis características da fisiopatologia da FM.

A análise da VFC parece ser um excelente instrumento de estudo das alterações cronobiológicas de um dos elementos do sistema de resposta ao estresse, qual seja o funcionamento do SNA. O presente estudo difere dos outros estudos considerando que a VFC foi verificada por análises de longo período, com sistemático controle dos indivíduos pareados. Nossos resultados sugerem que pacientes com FM apresentam predominância da atividade simpática, associada à reduzida atividade parassimpática. Sob condições basais, não foi detectada hiperatividade simpática.

6 CONCLUSÕES

A análise da VFC, como um método de verificação da interação entre os ramos simpático e parassimpático do SNA, mostrou-se eficiente na análise do ritmo circadiano para a confirmação dos achados de desregulação autonômica.

A desregulação autonômica, nos indivíduos analisados, deve-se não pela hiperatividade simpática encontrada em outros estudos, e sim por um predomínio simpático associado à reduzida atividade parassimpática, uma vez que a atividade simpática não mostrou alterações significantes.

ANEXO – Modelo do termo de consentimento utilizado no estudo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(obrigatório para pesquisas científicas em seres humanos – Resolução nº 01 de 13/06/1988 – CNS)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Modulação do sistema nervoso autônomo no período noturno através da análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com fibromialgia.

PESQUISADOR:

CARGO/FUNÇÃO:

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano e meio

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Alterações nervosas podem ser encontradas em pessoas com fibromialgia, tendo como sintomas: cansaço constante, rigidez articular pela manhã, problemas relacionados ao sono, ansiedade, dor por todo o corpo, problemas intestinais, ressecamento dos olhos, e outros.

Esta pesquisa tem como objetivo estudar o comportamento do sistema nervoso durante a noite, em mulheres com fibromialgia em comparação com mulheres saudáveis, através da análise dos batimentos cardíacos durante um período de 24 horas.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Cada pessoa será avaliada por um médico para constatar a fibromialgia. Será realizado um exame denominado eletrocardiograma para verificar possíveis doenças cardíacas que possam alterar os resultados da pesquisa.

Será utilizado um aparelho Holter para a gravação dos batimentos cardíacos com duração de 24 horas, no qual os participantes deverão manter suas atividades normais do dia-a-dia. Os participantes não deverão fazer uso de medicamentos de pressão, calmantes e antidepressivos, por duas semanas antes do exame. Não deverão fazer uso de refrigerantes, café, e bebidas alcoólicas, por 24 horas antes do exame.

O exame será analisado por um cardiologista experiente e por um sistema computadorizado.

3. desconfortos e riscos esperados

Não há contra-indicações para a realização do exame. Em algumas pessoas pode ocorrer uma alergia no tórax que desaparece em 2 ou 3 dias.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Este estudo vai procurar alterações no sistema nervoso de pessoas com fibromialgia, o que contribuirá com outros estudos para a explicação de uma das possíveis causas da fibromialgia, assim como para o seu tratamento.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Os participantes deverão tomar banho antes do exame, e comparecer ao local com roupas adequadas como: blusa ou camisa folgada com botões na frente, para facilitar a colocação dos eletrodos no tórax. Não deverá ser passado nenhum tipo de creme ou pomada sobre o tórax.

Cada participante receberá um formulário denominado “diário do Holter”, o qual deverá ser utilizado para anotar rigorosamente todas as suas atividades e sintomas. O aparelho (Holter) deverá ser colocado na cintura como um bip ou telefone celular. O aparelho apresenta um tamanho pequeno, o que permite qualquer tipo de movimentação. Só não será permitido realizar atividades que molhem o aparelho, como tomar banho.

O aparelho não deverá ser retirado da sua capa. Se necessário, o aparelho poderá ser retirado da cintura e colocado debaixo do travesseiro durante o sono. O aparelho deverá ser usado por baixo da blusa quando o participante estiver fora de casa. Deve-se evitar ficar perto de aparelhos elétricos como: colchões magnéticos, forno de microondas, secadores de cabelo e aspiradores de pó.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa
São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou
responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8 REFERÊNCIAS

Agargün MY, Tekeoglu I, Günes A, Adak B, Kara H, Ercan M. Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Compr Psychiatry*. 1999;40:226-8.

Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain*. 2003;104:665-72.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2.

Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:381-5.

Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, Akselrod S. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*. 1995;45:1183-7.

Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102:390-6.

Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol*. 1991;71:1112-8.

Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21:1113-7.

Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1211-7.

Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2000;13:51-61.

Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:217-27.

Cohen H, Neumann L, Alhoshle A, Kotler M, Abu-shakra M, Buskila D. Abnormal sympatovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:581-9.

Côté KA; Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24:2014-23.

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM. ACC/AHA guidelines for

ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. *Circulation*. 1999;100:886-93.

Cugini P, Curione M, Cammarota C, Bernardini F, Proietti E, Cedrone L, Danese C. Evidence that the information entropy estimating the nonlinear variability of human sinus R-R intervals shows a circadian rhythm. *J Clin Basic Cardiol*. 1999;2:275-8.

Drewes AM, Gade J, Nielsen KD, Bjerregard K, Taagholt SJ, Svendsen L. Clustering of sleep electroencephalographic patterns in patients with the fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol*. 1995a;34:1151-6.

Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K, Svendsen L, Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol*. 1995b;34:629-35.

Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measured it? *Am J Physiol*. 1999;276:1273-80.

Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish A. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*. 2001;103:1977-83.

Grupi CJ, Moffa PJ, Sanches PCR, Barbosa SA, Bellotti GMV, Pileggi FJC. Variabilidade da frequência cardíaca: significado e aplicação clínica. *Rev Ass Med Brasil*. 1994;40:129-36.

Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998;315:367-76.

Hautala A. Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate [dissertação]. Oulun Yliopisto: Faculty of Medicine, University of Oulu; 2004.

Højgaard MV, Holstein-rathlou N-H, Agner E, Kanfers JK. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am J Physiol.* 1998;275:213-9.

Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1990;65:391-3.

Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol.* 1993;20:1756-9.

Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1034-9.

Kuo TBJ, Lin T, Yang CCH, Li C-L, Chen C-F, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999;277:2233-9.

Lario BA, Valdivielso JLA, López JA, Soteres CM, Bañuelos JLV, Cabello AM. Fibromyalgia síndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med.* 1996;101:54-60.

Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality (Editorial). *Circulation.* 2000;101:8-10.

Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043-65.

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:482-92.

Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med.* 1993;328:347-9.

Martínez-Lavín M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002;28:379-87.

Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:197-9.

Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendonza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24:714-8.

Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia - a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1966-71.

Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gérard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child*. 2000;83:179-82.

Migliaro ER, Contreras P, Bech S, Etxagibel A, Castro M, Ricca R, Vicente R. Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:493-500.

Nakagawa M, Iwao T, Ishida S, Yonemochi Y, Fujino T, Saikawa T, Ito M. Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart*. 1998;79:493-6.

Nogueira AC. Estudo das alterações da variabilidade da frequência cardíaca e troponina no paciente séptico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*. 1998;275:946-50.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59:178-93.

Pumprla F, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84:1-14.

Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med*. 1993;118:436-47.

Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59:141-9.

Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, Colombo S, Carrabba M, Sergi M. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004;31:1193-9.

Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S, Moldofsky H. Características do sono alfa na fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2002;42:15-24.

Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44:222-30.

Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol*. 1989;66:1886-95.

Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability - The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;99:2251-4.

Siqueira-Batista R, Albuquerque AKAC, Antônio VE, Gomes AP, Quintas LEM. O sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Clin Terap*. 2004; 30:206-12.

Somers VK, Phil D, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328:303-7.

Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol*. 1997;80:302-5.

Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:514-22.

Taylor AA. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:363-74.

Vaerøy H, Qiao Z-G, Mørkrid L, Førre Ø. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1989;16:1460-5.

Webb SM. Fibromyalgia and melatonin: are they related? *Clin Endocrinol*. 1998;49:161-2.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.

Yung I, Zajdel D, Thong T, Ellingson R, Beck V, Oken B. Effect of nicotine on heart rate variability. *Program n° 923.5*. 2003 [Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for neuroscience, 2003. Online].

Yunnus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:301-5.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Modelo dos resultados obtidos da análise da variabilidade da frequência cardíaca no período de 24 horas

Site: Instituto do Coracao INCOR HCUSP
Location: SERVICIO DE ELETROCARDIOLOGIA

Spectral Power

25.33 ms Very Low Frequency: (0.0033 – 0.0400 Hz)
19.60 ms Low Frequency: (0.0400 – 0.1500 Hz)
10.89 ms High Frequency: (0.1500 – 0.4000 Hz)
34.10 ms Wideband Frequency: (0.0033 – 1.7070 Hz)
10.89 ms User Frequency (0.1500 – 0.4000 Hz)

Low/High Ratio: 1.80

Exclusions

Time analyzed: 86400 sec. (24:00:00)
from 10:27:00 09/01/99 to 10:27:00 09/02/99
Time excluded: 0% (00:10:55)
Exclude RR interval ratios: < 0.80 > 1.20
Exclude RR intervals: < 300 ms > 2000 ms

Time Domain

722 ms Mean NN	average of all intervals
157 ms SDNN	standard deviation of all intervals
157 ms SDANN	standard deviation of 5 min. means of intervals
46 ms ASDNN	mean of 5 min. standard deviations of intervals
27 ms rMSSD	root-mean-square of successive differences
7.4% pNN50	percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval
3.4% pNN50a	percentage of intervals more than 50 ms longer than previous interval
3.9% pNN50b	percentage of intervals more than 50 ms shorter than previous interval
8821 beats BB50	count of intervals more than 50 ms different than previous interval
4095 beats BB50a	count of intervals more than 50 ms longer than previous interval
4726 beats BB50b	count of intervals more than 50 ms shorter than previous interval

before	Intervals Excluded	after
1	Fusion	1
1	Idioventricular	1
1	Ventricular Escape	1
1	Ventricular	1
1	Questionable	1
1	Junctional	1
1	Aberrant	1
1	Supraventricular	1
1	Paced Fusion	1
1	Dual Paced	1
1	Atrial Paced	1
1	Ventricular Paced	1

APÊNDICE B – Modelo dos resultados obtidos da análise da variabilidade da frequência cardíaca no período noturno

Site: Instituto do Coracao INCOR HCUSP
Location: SERVICO DE ELETROCARDIOLOGIA

Spectral Power

29.13 ms Very Low Frequency: (0.0033 – 0.0400 Hz)
21.36 ms Low Frequency: (0.0400 – 0.1500 Hz)
20.40 ms High Frequency: (0.1500 – 0.4000 Hz)
41.81 ms Wideband Frequency: (0.0033 – 1.7070 Hz)
20.40 ms User Frequency (0.1500 – 0.4000 Hz)

Low/High Ratio: 1.05

Exclusions

Time analyzed: 11340 sec. (03:09:00)
from 00:55:00 09/02/99 to 04:04:00 09/02/99
Time excluded: 0% (00:01:28)
Exclude RR interval ratios: < 0.80 > 1.20
Exclude RR intervals: < 300 ms > 2000 ms

Time Domain

936 ms Mean NN average of all intervals
67 ms SDNN standard deviation of all intervals
36 ms SDANN standard deviation of 5 min. means of intervals
52 ms ASDNN mean of 5 min. standard deviations of intervals
40 ms rMSSD root-mean-square of successive differences

19.6% pNN50 percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval
8.4% pNN50a percentage of intervals more than 50 ms longer than previous interval
11.2% pNN50b percentage of intervals more than 50 ms shorter than previous interval
2374 beats BB50 count of intervals more than 50 ms different than previous interval
1018 beats BB50a count of intervals more than 50 ms longer than previous interval
1356 beats BB50b count of intervals more than 50 ms shorter than previous interval

before	Intervals Excluded	after
1	Fusion	1
1	Idioventricular	1
1	Ventricular Escape	1
1	Ventricular	1
1	Questionable	1
1	Junctional	1
1	Aberrant	1
1	Supraventricular	1
1	Paced Fusion	1
1	Dual Paced	1
1	Atrial Paced	1
1	Ventricular Paced	1