

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos da Hipóxia na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos Saudáveis: Uma Revisão Sistemática

Effects of Hypoxia on Heart Rate Variability in Healthy Individuals: A Systematic Review

André Luiz Musmanno Branco Oliveira^{1,2}, Philippe de Azeredo Rohan^{1,3}, Thiago Rodrigues Gonçalves^{1,2}, Pedro Paulo da Silva Soares^{1,2,3}

Laboratório de Fisiologia do Exercício Experimental e Aplicada (LAFE-EA) – Universidade Federal Fluminense (UFF)¹; Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares (PPGCCV) – Faculdade de Medicina (UFF)²; Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas - Departamento de Fisiologia e Farmacologia (UFF)³, Niterói, Rio de Janeiro – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipóxia é uma condição fisiológica que pode influenciar a modulação autonômica cardíaca, qual pode ser avaliada pelas flutuações espontâneas da frequência cardíaca, chamada de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos têm reportado reduções ou manutenção da VFC em situação de hipóxia apresentando efeitos controversos. Há uma lacuna no conhecimento em relação às modificações da VFC durante a hipóxia.

Objetivo: Revisar sistematicamente estudos que investigaram os efeitos da hipóxia na VFC em adultos saudáveis e não aclimatados durante o repouso.

Métodos: A presente revisão sistemática foi realizada a partir da diretriz PRISMA. Os termos utilizados para a busca nas bases MEDLINE, SCOPUS, LILACS e EUROPE PMC foram: “heart rate variability” OR “cardiac autonomic modulation” OR “cardiac autonomic regulation” AND (hypoxia OR altitude) NOT intermitente NOT sleep. Os registros foram filtrados por espécie, idade e idiomas.

Resultados: Ao final da triagem e elegibilidade restaram 13 artigos para a síntese qualitativa.

Discussão: Os estudos utilizam protocolos experimentais variados que envolvem diferença na pressão barométrica, no nível de oxigênio, no tempo de exposição à hipóxia e no controle da frequência respiratória. Possivelmente a influência desses fatores e também a variação interindividual à hipóxia podem justificar diferentes respostas na VFC.

Conclusão: A partir dos estudos investigados, a hipóxia foi capaz de gerar uma queda na VFC, seja por retirada ou manutenção da modulação vagal, ou por predomínio simpático ou mesmo pela combinação dessas respostas em adultos saudáveis não aclimatados a hipóxia. Este efeito parece ser dependente do nível de altitude e da pressão barométrica. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):251-261)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca, Hipóxia, Altitude, Pressão Atmosférica, Sistema Nervoso Autônomo, Revisão.

Abstract

Background: Hypoxia is a physiological condition that may affect the cardiac autonomic modulation, which can be assessed by spontaneous fluctuations in heart rate, known as heart rate variability (HRV). Studies have reported reductions or maintenance of HRV in hypoxic situation presenting controversial effects. There is a knowledge gap in relation to changes in HRV during hypoxia.

Objective: The aim of this study was to systematically review the effects of hypoxia on HRV in unacclimatized healthy adults at rest.

Methods: This systematic review was performed according to PRISMA guidelines. Search terms used in MEDLINE, SCOPUS, LILACS and EUROPE PMC database were: “heart rate variability” OR “cardiac autonomic modulation” OR “cardiac autonomic regulation” AND NOT intermittent NOT sleep (hypoxia OR altitude). Records were filtered by species, age group and language. Results: At the end of the screening and eligibility, 13 manuscripts remained for qualitative synthesis.

Discussion: The studies used different experimental protocols involving difference in barometric pressure, oxygen level, time of exposure to hypoxia and control of respiratory rate. Possibly the influence of these factors and also the interindividual variation to hypoxia may justify different responses in HRV.

Conclusion: Based on the investigated studies, hypoxia has been capable of generating a decrease in HRV, either by reduction or maintenance of vagal modulation, or by sympathetic predominance or even the combination of these responses in healthy adults unacclimatized to hypoxia. This effect appears to be dependent on altitude level and barometric pressure. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):251-261)

Keywords: Heart Rate, Hypoxia, Altitude, Atmospheric Pressure, Autonomic Nervous System, Review.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

Correspondência: Pedro Paulo da Silva Soares

Rua Prof. Hernani Melo, 101, sala 304Y. CEP 24.210-130, São Domingos, Niterói, RJ – Brasil.
Email: ppssoares@id.uff.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170035

Artigo recebido em 30/08/2016; revisado em 23/01/2017; aceito em 27/02/2017.

Introdução

Diversas condições fisiológicas, como a hipóxia, podem exercer influência na modulação autonômica cardíaca.¹ Esta condição consiste em uma menor disponibilidade de oxigênio nos tecidos e pode ser causada durante a ascensão à altitude. Em grandes altitudes a hipóxia ocorre devido a uma menor pressão parcial de oxigênio no ambiente (PO_2) quando comparado ao nível do mar. A redução da fração inspirada de oxigênio (FiO_2), feita com equipamentos específicos, também leva a hipóxia, e tem sido utilizada para simular a altitude. Ambos os tipos de hipóxia reduzem a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) levando a diminuição da saturação de oxigênio arterial (SaO_2). Esses efeitos estimulam os quimiorreceptores periféricos a ajustar a ventilação pulmonar (VE) para assim tentar reestabelecer os níveis de oxigênio arterial.²

A respiração³ e a atividade dos quimiorreceptores influenciam a modulação da frequência cardíaca (FC) durante a exposição à hipóxia.⁴ Durante o repouso em normóxia a FC e a pressão arterial (PA) são moduladas momento a momento principalmente pelos barorreceptores do arco-aórtico e do seio carotídeo.⁵ Entretanto, na exposição à hipóxia, os quimiorreceptores periféricos também atuam como reguladores da atividade autonômica resetando o controle barorreflexo da FC e da atividade simpática, permitindo níveis mais elevados de FC, PA e atividade vasoconstritora simpática, mas sem alterar a sensibilidade barorreflexa.⁴

O sistema nervoso autônomo (SNA) controla os batimentos cardíacos através dos ramos simpático e parassimpático ao nodo sinusal. Cada ramo exerce distintas funções, onde uma maior ativação simpática repercute em um aumento na FC, enquanto uma maior ativação parassimpática ou vagal leva a diminuição dos batimentos cardíacos.⁵ A combinação desses mecanismos autonômicos e, também, mecanismos humorais modulam a FC. Uma ferramenta não invasiva amplamente utilizada para a avaliação da modulação autonômica cardíaca através de oscilações nos intervalos R-R é a variabilidade da FC (VFC).^{6,7}

A VFC pode ser avaliada pelo domínio do tempo que utilizam a série temporal de intervalos RR e pelo domínio da frequência através do método espectral. Na análise pelo domínio do tempo,⁷ os índices: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (rMSSD) e porcentagem

dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (pNN50) representam modulação parassimpática, enquanto o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) e o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais (SDANN) representam todos os componentes cíclicos relacionados a variabilidade durante o período de registro. No domínio da frequência,^{6,7} obtido por análise espectral, os três principais índices utilizados são: muito baixa frequência (VLF: 0 – 0,04Hz) que embora não esteja muito definida a aplicação fisiológica, parece corresponder à influência dos sistemas termorregulatório e renina-angiotensina-aldosterona; o componente espectral de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15Hz) em repouso refere-se à modulação simpática e parassimpática, mas predominantemente simpática, tendo relação com a atividade tônica barorreflexa, e o componente espectral de alta frequência (HF: 0,15 – 0,40Hz) correspondendo a modulação vagal e respiratória. Os componentes obtidos por análise espectral podem ser descritos em valores absolutos (ms^2), em unidades normalizadas, ou normalizados por logaritmo neperiano a partir dos valores absolutos.^{6,7}

Embora muitos estudos tenham utilizado a VFC para avaliar a modulação autonômica cardíaca durante a hipóxia, os resultados se mostram controversos, sobretudo pelas diferenças presentes nos desenhos experimentais^{3,8,9} tais como o nível de altitude,¹⁰ hipóxia em ambiente hipobárico (HH) ou normobárico (HN),¹¹ o tempo de exposição,¹² nativos ou não nativos em altitude¹³ e estado de aclimação.¹⁴ Além disso, outros fatores podem interferir na VFC mesmo em normóxia, como a frequência respiratória (FR), mudança na posição corporal,^{15,16} capacidade física,¹⁷ idade.¹⁸ temperatura¹⁹ que caso não controlados podem gerar conflitos nos resultados e prejudicar a interpretação do impacto da hipóxia na modulação da FC. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é revisar sistematicamente esse tema para esclarecer os efeitos da hipóxia na modulação autonômica cardíaca em jovens adultos saudáveis, não aclimatados durante condição de repouso.

Métodos

Para a estruturação dos métodos empregados neste artigo foi utilizado como referência o PRISMA (*Preferred Reporting Items is Systematic reviews and Meta-Analyses*).²⁰

Tipos de participantes

Adultos saudáveis com idade entre 19-44 anos, não residentes de locais de altitude.

Tipos de intervenções

Exposição aguda a hipóxia que tenham avaliado a modulação autonômica cardíaca por meio da VFC.

Tipos de medidas investigadas

Os métodos nos domínios do tempo e da frequência foram escolhidos para melhor comparação dos resultados de VFC. Nos estudos selecionados foi considerado apenas a VFC antes e durante a exposição à hipóxia.

Busca bibliográfica

Os estudos foram selecionados por dois pesquisadores separadamente e posteriormente discutidos em conjunto. Os estudos foram adquiridos nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SCOPUS e EUROPE PMC. Os termos de busca utilizados na base MEDLINE foram: *"heart rate variability" OR "cardiac autonomic modulation" OR "cardiac autonomic regulation" AND (hypoxia OR altitude) NOT intermittent NOT sleep*. Na base LILACS, SCOPUS e EUROPUBMED os termos foram: *("heart rate variability" OR "cardiac autonomic modulation" OR "cardiac autonomic regulation") AND (hypoxia OR altitude) AND NOT intermittent AND NOT sleep*, devido a diferença na utilização dos operadores booleanos. Foram selecionados esses termos para não incluir na busca artigos com apneia do sono ou hipóxia intermitente. No Medline foram utilizados filtros para idade entre 19 a 44 anos e estudos apenas com humanos. No Lilacs foi utilizado filtros para estudos relacionados à altitude e apenas com humanos. No Scopus foram utilizados filtros disponíveis para pesquisa apenas em artigos científicos e área de estudo: *"environmental science", "medicine" e "neuroscience"*. No Europe PMC não foram utilizados filtros de busca.

Critérios de inclusão

Foram incluídos os estudos em inglês, português e espanhol, somente com humanos saudáveis e não atletas, durante o repouso, que avaliaram como foco principalmente a modulação autonômica cardíaca por meio da VFC durante a exposição à hipóxia/altitude em ambiente de temperatura controlada. A fim de enriquecer a discussão foram incluídos estudos que utilizaram

ou não o controle da frequência respiratória e do CO₂ arterial. Estes estudos serão discutidos separadamente.

Critérios de exclusão

Os artigos que não utilizaram a VFC por dinâmica linear como método de avaliação da modulação autonômica cardíaca foram excluídos, bem como, estudos com crianças, fetos, recém-nascidos, idosos, atletas ou indivíduos com qualquer tipo de condição patológica, com animais, também aqueles que envolveram protocolos de hipóxia intermitente.

Risco de Viés nos Estudos

Foi analisado se nos estudos, houve critérios para eleger a amostra. Se o método utilizado para a avaliação da modulação autonômica cardíaca foi a VFC durante a hipóxia.

Resultados

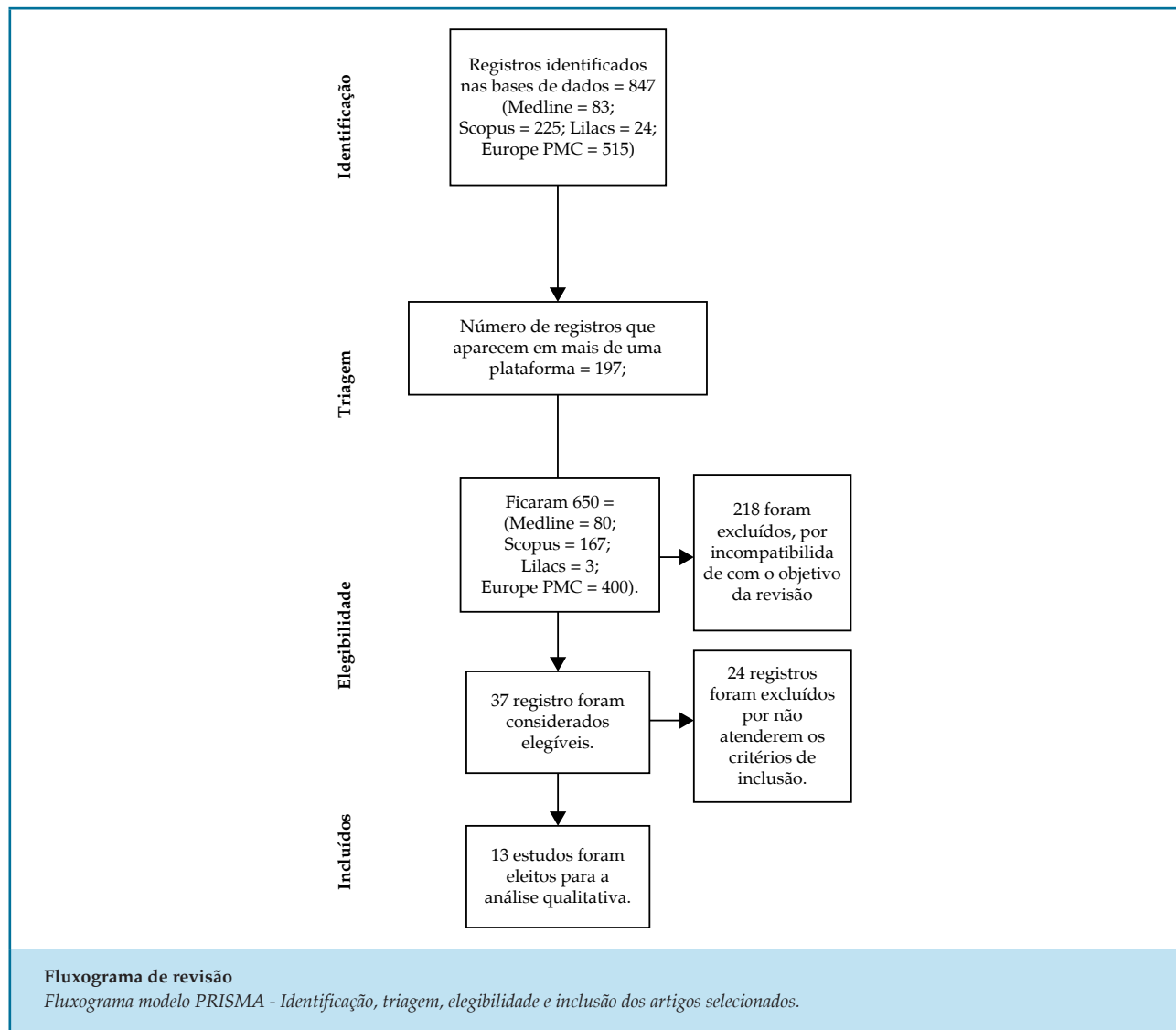
Em acordo com os critérios pré-determinados no presente estudo, inicialmente foram encontrados 1252 estudos (180 no Medline, 394 no Scopus, 163 no Lilacs, 515 no Europe PMC) na data de 16 de fevereiro de 2017. Após a aplicação dos filtros, restaram 847 estudos, sendo no Medline mantidos 83 artigos, 225 no Scopus, 24 no Lilacs e 515 no Europubmed, conforme o fluxograma:

A presente revisão se propôs a investigar estudos que avaliaram a VFC durante a exposição à hipóxia em sujeitos jovens saudáveis e não aclimatados. Embora os efeitos da hipóxia na modulação autonômica cardíaca sejam bem estudados,^{10,21,22} mesmo após um rigoroso critério de seleção dos artigos, os protocolos experimentais são consideravelmente diferentes. Os resultados encontrados estão descritos na Tabela I.

Discussão

Fatores intervenientes da hipóxia na VFC

Entre os estudos selecionados, alguns apresentaram curta exposição à hipóxia, em torno de 6-15 minutos,^{8,11,21-25} enquanto outros realizaram tempo mais prolongado, de uma a doze horas de exposição.^{4,12} Além disso, os estudos utilizaram protocolos de ascensão gradual^{10,12,26} ou por exposição repentina a hipóxia.^{8,11,20,22-26} O tempo de permanência e tipo de ascensão à altitude



simulada puderam gerar diferentes respostas na modulação autonômica cardíaca conforme observado na tabela 1.^{12,27,28} Da mesma forma, os diferentes níveis de oxigênio utilizados nos estudos, que variaram entre 19% a 9,6% da FiO_2 ^{10,21,23} também parecem induzir a diferentes respostas na VFC.

A condição de hipóxia hipobárica (HH) ocorre em altitude real ou em câmaras de descompressão. Outra maneira de estudar os efeitos da hipóxia é através de simuladores que reduzem a FiO_2 , entretanto, não alteram a pressão barométrica, conhecida como hipóxia normobárica (HN). Alguns estudos sugerem respostas e sintomas fisiológicos diferentes entre as condições de HH e HN para uma mesma pressão de oxigênio inspirada (PIO_2).^{29,30} Sendo assim, é possível que esse

fator seja interveniente na regulação da FC quando o nível de oxigênio da condição HN é similar a HH. Diferentes respostas na VFC foram observadas entre as condições de HH e HN por Basualto-Alárcon et al.,¹¹ em altitude simulada à ~3000m durante 15 minutos de exposição, indicando predomínio simpático apenas em HH. Entretanto, a SpO_2 reduziu na mesma proporção em ambas as condições, outros estudos sugerem uma relação entre VFC e ΔSpO_2 ^{9,21,24} Embora, estes estudos difiram no tipo de hipóxia, sendo um em ambiente hipobárico⁹ e os outros em normobárico.^{21,24} Além disso, outros estudos com em nível semelhante de hipóxia também observaram variadas respostas na modulação autonômica cardíaca tanto em HH²⁶ quanto em HN.^{10,23} Embora ocorra uma tendência do balanço LF/HF aumentar durante a hipóxia, o componente LF aumentou e o HF se manteve, em HN

Tabela 1 – Classificação metodológica e resultados de VFC durante hipóxia

Autor /ano	Amostra	Intervenção	Frequência respiratória	Resultados (SpO ₂ %)	Resultados (VFC) durante a hipóxia
Botek et al., ²¹ 2015	29 jovens saudáveis (26 ± 4,9) anos, moderadamente ativos	10 min de HN (FiO ₂ = 9,6% ~6200m). Dois grupos: (RG) SpO ₂ ≥ 72,2% ou (SG) ≤ 72,2%	Respiração controlada (12 ciclos/min)	RG (↓80,8 ± 7,0); SG (↓67,2 ± 2,9)	LnHF ↓ (RG e SG); LnHF (SG < RG); Ln LF/HF (↑ SG) e (↔ RG); Ln LF/HF (SG > RG); LFnu ↑ (SG); LFnu (SG > RG); HFnu ↓ (SG); HFnu (SG < RG)
Buchheit et al., ⁸ 2004	12 jovens saudáveis (30,9 ± 2,3) anos, moderadamente ativos	6 min de HN (11,5 % O ₂ ~4800m)	Respiração espontânea	ΔSaO ₂ (7,80 ± 0,59)	rMSSD ↓; SDNN ↔; LF ↔; HF ↓; LFnu e HFnu ↔
Iwasaki et al., ¹⁰ 2006	18 jovens saudáveis (22 ± 2) anos	HN (21%, 19%, 17%, 15% O ₂). Dez min cada nível	Respiração espontânea	SpO ₂ 19% O ₂ (↓97,4 ± 0,2); 17% O ₂ (↓95,6 ± 0,3); 15% O ₂ (↓92,4 ± 0,5)	LF ↔ (21%, 19% O ₂); LF ↑ (17%, 15%); HF ↔ (21%, 19%, 17%, 15% O ₂); LF/HF ↔ (21%, 19%, 17%); LF/HF ↑ (15%)
Zuzewicz et al., ³² 1999	6 indivíduos saudáveis (25-28) anos	Câmara HH 4500m. Seis períodos de avaliação de 30 min com intervalos de 4 horas. Situação controle (normóxia) em dia diferente	Respiração espontânea	Dado ausente	R-R ↓, SDNN ↓, pNN50 ↓, LF ↔, HF ↓, LF/HF ↔; (VFC no período diurno)
Zhang et al., ²⁶ 2014	12 indivíduos saudáveis (29 ± 7) anos	Câmara HH 3000m e 4000m. Quinze min cada nível. Ascensão gradual (0-3000m; 3000-4000m)	Respiração espontânea	SpO ₂ (↓90 ± 3) 3000m; (↓84 ± 4) 4000m	LF ↓ (4000m); LF (4000 < 3000 e normóxia); HF ↓ (4000m); HF (4000 < 3000 e normóxia); LF/HF ↑ 4000m; LF/HF (4000m > normóxia)
Rupp et al., ²⁸ 2013	11 homens jovens e saudáveis (29 ± 6) anos	HN (12% O ₂ ~4000m) exposição repentina. Duas sessões de 4h em dias diferentes. Três min de baseline em normóxia, 4h de 21% ou 12% O ₂ , 15 min recuperação. Temperatura (23 ± 1)°C e umidade (43 ± 9)%	Respiração espontânea	SpO ₂ ↓ e se estabilizou em ~85% após 20 min de exposição a hipóxia	R-R ↓ (em relação ao baseline e sessão controle); rMSSD ↔; pNN50 ↓ (em relação a sessão controle); LFnu ↑ e HFnu ↓ (em relação a sessão controle; e ao baseline a partir de 80 min); LF/HF ↑ (em relação ao baseline)
Basualto-Alarcón et al., ¹¹ 2012	7 homens jovens e saudáveis (22,7 ± 5,8) anos	15min de exposição à câmara de HH 3000m e 15min de exposição à tenda de HN 3000m (dias diferentes)	Respiração espontânea	SpO ₂ ↓ tanto em HH (91,6 ± 4,2), quanto em HN (89,1 ± 3,8)	Em HH: rMSSD ↔; pNN50 ↔; LF% ↔; HF% ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑; Em HN: VFC ↔

Continua

Continuação

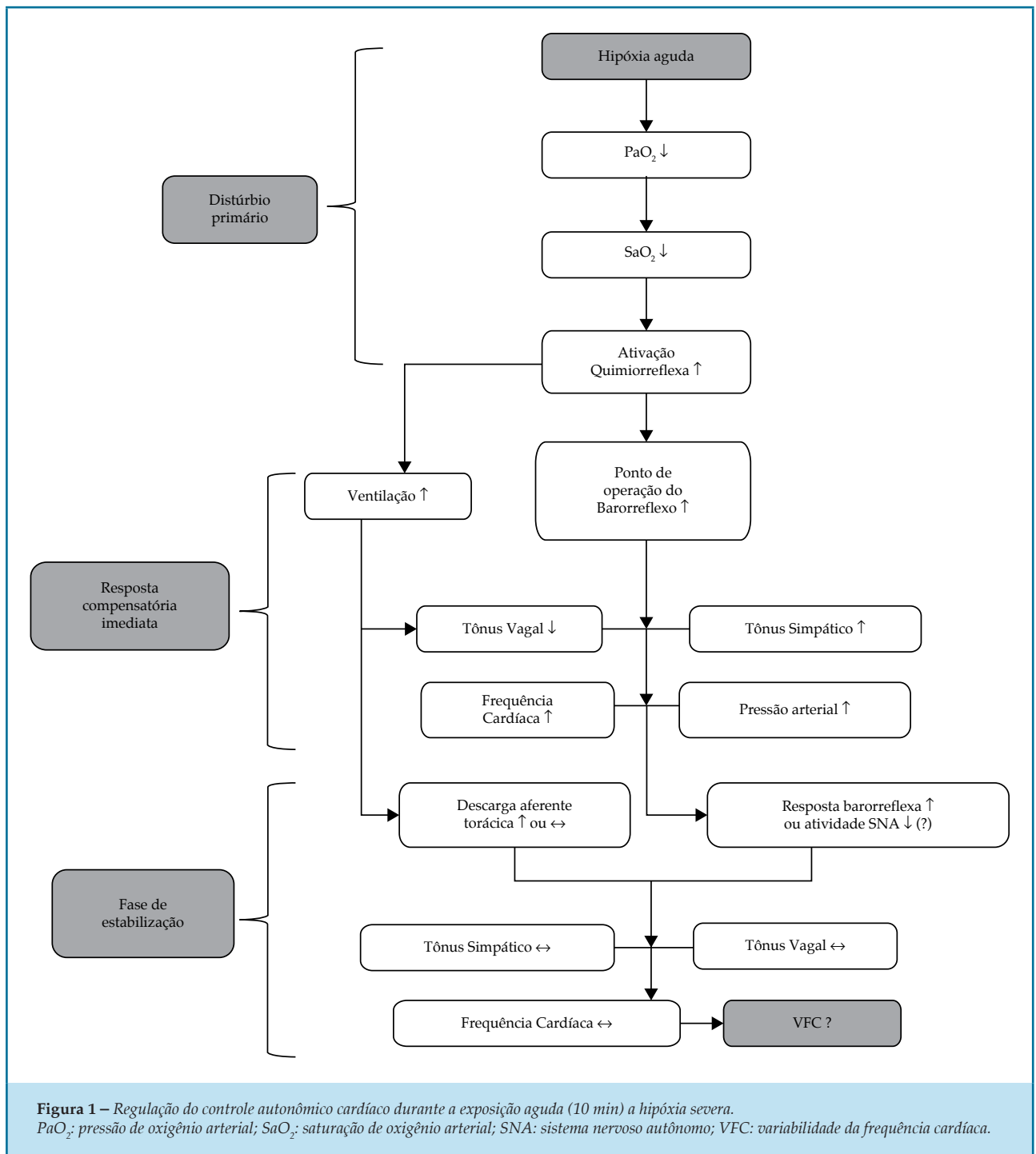
Bhaumik et al., ¹⁴ 2013	6 jovens militares saudáveis (24,83 ± 2,93) anos	HH (altitude real 3500m) após 48h e após 5 dias	Respiração espontânea	SpO ₂ ↓ após 2 dias (92,83 ± 0,47); ↓ após 5 dias (96,5 ± 0,22)	2° dia: LF ↔; HF ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑; 5° dia: LF ↔; HF ↓; LFnu ↔; HFnu ↔; LF/HF ↔
Guger et al., ¹² 2008	10 homens saudáveis (21-33 anos)	Uma elevação para 4000m foi alcançada depois de 1 h e mantida durante 12 h em câmara HH	Respiração espontânea	Após 1h SpO ₂ ↔; Após 5h SpO ₂ ↓ (82,7 ± 6,8); e após 11h SpO ₂ ↓ (84,9 ± 4,5)	Após 1h VFC ↔; Após 11h rMSSD ↓, SDANN ↓; SDNN ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑
Giles et al., ²³ 2016	11 homens fisicamente ativos (21,8 ± 0,9 anos)	Cinco visitas para 5 níveis de FiO ₂ (20,3%; 17,4%; 14,5%; 12%; 9,8%) em HN, temperatura (20°C) e umidade 50%. O tempo de exposição foi de 10 min	Respiração espontânea registrada (FR = 15,6 ± 3,4; 16,2 ± 2,7; 14,8 ± 3,0; 12,4 ± 4,2; 12,9 ± 4,2 ciclos/min), respectivamente	SpO ₂ = 20,3% FiO ₂ (96,8 ± 2,1); 17,4% FiO ₂ (95,8 ± 1,7); 14,5% FiO ₂ (91,6 ± 1,7); 12% FiO ₂ (84,1 ± 4,0); 9,8% FiO ₂ (77,7 ± 5,8%)	SDNN ↔; LnrMSSD ↔; LnVLF ↔; LnLF ↔; LnHF ↔; LnLF/HF ↔ LFnu ↔; HFnu ↔ (em todas as condições). A FC ↑ e a LnTP ↓ apenas em 9,8% FiO ₂
Krejčí, et al., ²⁴ 2016	29 jovens saudáveis (26 ± 4,9) anos, moderadamente ativos	10 min de HN (FiO ₂ = 9,6% ~6200m) em posição supina	Respiração controlada (12 ciclos/min)	SpO ₂ ↓ ao longo dos 10 min: (96,4 ± 2,3 no primeiro min e alcançando 71,9 ± 10% no décimo min) sem se estabilizar	ΔFC ↑ (a partir do 1 min); ΔLnrMSSD ↓ (a partir do 2° min); ΔLn SDNN ↓ e ΔLn SDNN/rMSSD ↑ (ambos a partir do 3° min);
Brown et al., ²² 2014	10 indivíduos saudáveis (22 – 42) anos	6 min de HN (FiO ₂ = 10% ~5500m) em posição supina	Respiração espontânea	Dado ausente	FC ↑; LFnu ↔; HFnu ↔
Haddad et al., ²⁵ 2012	10 homens saudáveis (32,7 ± 4) anos, fisicamente ativos	Em repouso: 10 min de HN (FiO ₂ = 15,4% ~2400m) sentados. A temperatura (20-23°C)	Respiração espontânea	SpO ₂ de repouso ausente	Em repouso: RR ↔; LnrMSSD ↔; Ln HF ↔; LF/HF ↔

HN: hipóxia normobárica; HH: hipóxia hipobárica; RG: grupo resistente a hipóxia; SG: grupo sensível a hipóxia; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; ΔSaO₂: delta de SpO₂; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; R-R: batimento cardíaco em milissegundo (ms); TP: potência total; Ln TP: TP em logaritmo neperiano; VLF: potência de muito baixa frequência; Ln VLF: VLF em logaritmo neperiano; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; LF/HF: balanço simpato-vagal; LFnu: LF normalizado; HFnu: HF normalizado; LnHF: HF logaritmo neperiano; LnLF: LF logaritmo neperiano; Ln LF/HF: LF/HF logaritmo neperiano; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR normais; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms. Δ: delta ou diferença; SDNN/rMSSD – razão no domínio do tempo representando o balanço simpato-vagal.

com 15%O₂ ~2700m durante 10 min de exposição no estudo de Iwasaki et al.,¹⁰ enquanto o LF e HF não se alteraram no estudo de Zhang et al.,²⁶ para o nível de altitude ~3000m em HH. Entretanto, no estudo de Giles et al.,²³ utilizando HN, a VFC não se alterou em hipóxia de 14,5% FiO₂ ~3000m.

O nível de hipóxia também gera diferentes respostas da VFC como observado nos estudos que realizaram esse tipo de comparação.^{10,23,26} Os achados de Zhang et al.,²⁶ demonstram predominância de simpática (LF), com

redução vagal (HF) somente quando simulado 4000 m de altitude, não ocorrendo o mesmo no nível de 3000 m. Enquanto que Iwasaki et al.,¹⁰ encontrou aumentos de LF e de balanço simpato-vagal (LF/HF) no nível de ~2700m. Os achados de Giles et al.,²³ demonstraram alterações na VFC pela queda do Ln TP somente em ~6000 m. No entanto, os protocolos empregados foram diferentes. Variadas respostas de VFC podem ser observadas em grandes altitudes,^{8,12,21,26,28} altitudes moderadas^{11,14} e altitudes menores.¹⁰



Fatores intervenientes extrínsecos a hipóxia na VFC

Alguns fatores extrínsecos a hipóxia como idade, temperatura ambiente, exercício, estado de saúde, frequência respiratória, entre outros são algumas das variáveis que podem interferir na VFC.^{18,19,31}

Por isso, poucos estudos puderam ser selecionados para comparações entre seus achados, uma vez que há uma grande variedade de protocolos experimentais para objetivos semelhantes. No entanto, o rigor metodológico para o controle destas variáveis nem sempre foi realizado.

Exposição a Hipóxia e suas repercussões na VFC

Dos estudos selecionados, cinco apresentaram aumento no balanço simpátovagal estimado pela razão LF/HF^{10-12,26,28} após a exposição à hipóxia. Os estudos de Rupp et al.,²⁸ Basualto-Alarcón et al.,¹¹ e Guger et al.,¹² apresentaram aumento do componente LFnu e diminuição do HFnu, o que sugere predominância simpática, que corrobora com o encontrado por Iwasaki et al.,¹⁰ e Zhang et al.,²⁶ Entretanto, a queda do LFms² e HFms² observados quando foi simulado 4000m de HH por Zhang et al.,²⁶ sugerem prejuízo na modulação autonômica cardíaca. Diferentemente do encontrado por Iwasaki et al.,¹⁰ que observou manutenção da potencia espectral de HFms² e aumento de LFms², demonstrando não ocorrer retirada vagal. No estudo de Guger et al.,¹² após onze horas de exposição a HH houve redução dos componentes rMSSD, SDANN e SDNN, indicando retirada vagal cardíaca.

Buchheit et al.,⁸ Zuzewicz et al.,³² e Giles et al.,¹² não encontraram diferença significativa no balanço simpátovagal em hipóxia. Entretanto, Buchheit et al.,⁸ Zuzewicz et al.,³² verificaram reduções em componentes no domínio do tempo. Buchheit et al.,⁸ encontrou diminuição no índice rMSSD e HFms² e manutenção do SDNN e LFms². Embora os índices no domínio do tempo e os absolutos no domínio da frequência indiquem retirada vagal, o mesmo não foi observado em unidades normalizadas. No estudo de Zuzewicz et al.,³² houve uma queda nos intervalos R-R, SDNN, pNN50, HFms² e manutenção de LFms² e LF/HF, sugerindo também retirada vagal. No entanto, Giles et al.,²³ não encontraram mudanças nos índices de VFC em nível de HN semelhante aos estudos comparados. Os estudos utilizaram níveis de hipóxia semelhantes ~4800m, ~4500m e ~4450m, respectivamente, embora o tempo de exposição e a condição barométrica da hipóxia foram diferentes.

O estudo de Giles et al.,²³ experimentaram 5 diferentes níveis de oxigênio (20,3%; 17,4%; 14,5%; 12% e 9,8%) por dez minutos de exposição. Cada nível de oxigênio foi realizado em dias diferentes com intervalos de 24h entre as análises de forma randomizada. Observando os dados lineares de VFC, os autores não encontraram alterações nos componentes SDNN, rMSSD, VLF, LF e HF (Ln ou %) para todos os níveis de oxigênio. Entretanto, foi encontrado uma redução significativa na LnTP durante o nível mais severo (9,8% O₂ ~ 6000m de altitude simulada), indicando uma redução na modulação autonômica

cardíaca. Embora tenha sido feita a randomização, uma das limitações desse estudo é que não foram feitas medidas de reprodutibilidade da VFC para os diferentes níveis de FiO₂. Este fato pode ser um possível fator de confusão para se estabelecer o efeito da hipóxia na VFC. Além disso, podem existir diferenças entre indivíduos bem condicionados fisicamente e os não condicionados. Embora não tenha sido observado aumento de LF e redução de HF, uma queda na LnTP pode indicar uma diminuição na modulação autonômica cardíaca. A queda da TP pode ser associada com eventos de risco cardíaco.³³ Embora não se tenha ocorrido significância estatística para os índices Ln VLF, Ln LF e Ln HF, houve moderado tamanho de efeito em hipóxia severa (9,8% O₂). Em um estudo²⁴ que analisou a dinâmica da VFC utilizando índices no domínio do tempo em seguimentos por minuto, incluindo o trecho transiente dos minutos iniciais da exposição repentina à HN (9,6% FiO₂ ~6200m) durante 10 min, encontrou que a modulação autonômica cardíaca responde de forma proporcional a redução da SpO₂% nos primeiros cinco minutos de exposição a hipóxia severa. O ΔFC foi aumentando do primeiro minuto até o quarto, onde alcançou seu estado estável, enquanto o ΔLn rMSSD seguiu reduzindo do segundo minuto até o sexto, atingindo o estado estável. O ΔLn SDNN também foi decrescente a partir do terceiro minuto até o sexto e após isto se estabilizou. O ΔLn SDNN/rMSSD aumentou no terceiro e continuou até o quinto minuto, depois entrou também em estado estável. No entanto, a SpO₂ começou a reduzir a partir do primeiro minuto e continuou a reduzir até o décimo sem alcançar estado estável. Esses resultados indicam que no momento transiente ou minutos iniciais de exposição à hipóxia severa (9,6% FiO₂) ocorrem retirada vagal, redução da modulação autonômica cardíaca e aumento da modulação simpática, ocorrendo de forma a seguir a queda da SpO₂. Embora o estudo não tenha feito tal análise, os autores sugerem que a estimulação dos quimiorreceptores periféricos provavelmente se sobrepõe aos demais mecanismos de regulação autonômica nos cinco minutos iniciais da exposição a esse nível de hipóxia.²⁴ Após isso, sugerem duas possíveis vias, uma se trata de uma possível resposta barorreflexa podendo contrabalançar o distúrbio inicial, impedindo níveis muito elevados de FC³¹ ou mesmo, na possibilidade da queda da SpO₂ abaixo de determinado limiar provocar uma alteração insignificante na atividade do SNA.²⁴ Embora a SpO₂ não tenha se estabilizado durante 10 min de exposição, o estudo de Rupp et al.,²⁸ indica a estabilização da SpO₂ somente após 20 minutos de exposição a um nível de 12% FiO₂ ~4000m, ou seja, menor do que o realizado por Krejčí et al.,²⁴

Um único estudo²¹ separou a amostra em dois grupos, os RG = $SpO_2 \geq 72,2\%$ e os SG = $SpO_2 \leq 72,2\%$, além de controlar a FR e utilizar um nível de hipóxia extremo ~6200m. Nesse estudo de rápida exposição à HN, o grupo RG teve diminuição do LnHF porém com manutenção do Ln LF/HF. Enquanto o grupo SG teve redução do LnHF e HFnu, aumento do Ln LF/HF e LFnu. A diferença entre SG e RG (tabela 1) indica que a SG tem maior modulação simpática associada a uma menor modulação vagal durante a exposição à HN. No estudo de Brown et al.,²² embora o nível de oxigênio utilizado foi de 10% FiO_2 ~5500m e ser observado aumentos na FC, nos componentes LFnu e HFnu não foram encontradas diferenças em relação a condição de normóxia. Esse estudo realizou análise de seis minutos durante a normóxia (21% O_2), hipercapnia (5% CO_2) e hipóxia (10% O_2) com intervalos de 5 minutos em normóxia entre as condições e em ordem randomizada. Foram analisados poucos índices de VFC nesse estudo, porém resultados semelhantes nos componentes LF e HF durante a exposição à hipóxia já foram reportados em outros estudos.²³ Além disso, durante a randomização em alguns indivíduos um possível efeito residual da condição de hipercapnia pode ter influenciado na condição posterior de hipóxia. Os dados de SpO_2 não foram apresentados.

Haddad et al.,²⁵ teve como foco o impacto da hipóxia na reativação parassimpática cardíaca medida pela VFC após o exercício físico. No entanto, para a presente revisão, foram considerados apenas os índices de VFC em repouso. O trecho para análise foi considerado do 5° ao 10° min de exposição a 15,4% FiO_2 ~2400m. Os índices de VFC apresentados não se alteraram significativamente. Sugerindo que a magnitude da hipóxia não foi suficiente provocar alterações na VFC durante o repouso. No entanto, foi suficiente para causar um atraso na reativação parassimpática cardíaca após o exercício submáximo. Além disso, a amostra deste estudo possuía boa capacidade física, o que por si só tende a responder com melhores ajustes na VFC frente a situações de estresse.¹⁷ Os dados de SpO_2 durante o repouso não foram apresentados.

O estudo de Bhaumik et al.,¹⁴ utilizou um protocolo de aclimação à hipóxia, com avaliações após 48h e 5 dias, observando que no segundo dia ocorreu uma diminuição da modulação vagal associado à um aumento do componente LFnu, levando à um maior balanço simpátovagal. Entretanto, após o quinto dia, apesar de ainda haver redução no componente HFms², ocorreu uma recuperação do balanço simpátovagal quando comparado à normóxia, sugerindo uma possível

adaptação autonômica induzida por aclimação. Embora o componente LFnu seja considerado como um marcador relacionado a modulação simpática cardíaca,⁷ têm sido observado que o comportamento do LFnu em relação a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) se convergem em condições seletas e isso está também associado ao efeito da respiração.³⁴ Além disso, em hipóxia severa à ~10,5% O_2 , o componente LFnu somente convergiu com a ANSM quando a respiração foi controlada ~20 ciclos/min, não ocorrendo o mesmo durante a respiração espontânea.³⁴

Os efeitos da respiração sobre os reflexos autonômicos têm sido bem descritos por Bernardi et al.,³ e geram repercussões nos índices de VFC demonstrando alterações nos componentes espectrais, principalmente devido as mudanças na FR.²⁷ Neste sentido, acreditamos que a mudança do padrão respiratório durante a exposição à hipóxia, pode repercutir na VFC. Além disso, a estimulação quimiorreflexa provocada por hipóxia também pode afetar o controle autonômico por ativação simpática a qual pode ser contrabalanceada, por exemplo, pela interação dos barorreceptores ou pelo efeito inibitório das fibras aferentes de estiramento pulmonar.³⁵ Portanto, é preciso mais estudos que explorem o registro da FR espontânea e controlada nos índices de VFC durante a exposição à hipóxia associado à responsividade interindividual e ao tempo de exposição. Além disso, embora já se saiba o efeito da hipocapnia na atividade simpática,³⁶ a influência deste estado, isolado e associado à hipóxia nos índices de VFC é outro fator que precisa ser mais bem compreendido.

Baseando-nos nas respostas de VFC observados nos estudos da presente revisão, propomos uma figura com uma descrição dos possíveis fenômenos fisiológicos relacionados ao controle autonômico cardíaco durante a exposição aguda a hipóxia severa. É importante observar que a figura apresenta apenas uma visão geral e superficial dos possíveis mecanismos em indivíduos saudáveis. No entanto, tais eventos podem sofrer variações por fatores como o nível de FiO_2 , o tempo de exposição, a idade, a capacidade física, as variações interindividuais, a aclimação, além do exercício físico e mudanças posturais. Parte dos mecanismos apresentados ainda não está completamente elucidada.

Conclusão

A presente revisão apresentou os principais estudos envolvendo a resposta da VFC durante a hipóxia aguda em indivíduos saudáveis. Em geral, a partir dos estudos

investigados pela presente revisão, a exposição à hipóxia é capaz de modificar a VFC podendo levar a diminuição da modulação autonômica cardíaca, seja por retirada ou manutenção da modulação vagal, ou por predomínio simpático, ou mesmo pela combinação dessas respostas. Entretanto, a magnitude da resposta a hipóxia em adultos saudáveis não aclimatados em condição de repouso, parece ser dependente principalmente do nível de altitude, tempo de exposição, variação interindividual e pressão barométrica.

Limitações do estudo

O sistema cardiovascular em geral é vasto em suas funções e a modulação autonômica cardíaca tem por objetivo modular o comportamento dos batimentos cardíacos. O presente estudo limita-se a investigar a modulação autonômica cardíaca através da VFC, o qual é um método não invasivo e seletivo. Este método visa avaliar as flutuações espontâneas da frequência cardíaca por diversos cálculos matemáticos objetivando indicar o *drive* vagal, simpático e simpatovagal cardíaco. O presente estudo também se limita a estudar somente a hipóxia aguda abdicando dos efeitos da hipóxia crônica e intermitente na VFC. Além disso, o presente estudo incluiu somente indivíduos saudáveis e sua repercussão a exposição à hipóxia. Isto pode limitar uma possível compreensão dos efeitos da hipóxia na VFC em indivíduos não saudáveis, principalmente com patologias cardíacas. Entretanto, a presente revisão com indivíduos saudáveis torna-se primário na investigação dos efeitos

fisiológicos da hipóxia na VFC em seres humanos e pode avançar na investigação da interação cardiorrespiratória. Espera-se também que a presente revisão possa repercutir em futuros estudos e/ou revisões objetivando, além de indivíduos saudáveis, indivíduos não saudáveis como hipertensos, diabéticos, obesos e outros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Obtenção de dados: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Análise e interpretação dos dados: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Redação do manuscrito: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CAPES e FAPERJ (E-26/110.166/2014).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de André Luiz Musmanno Branco Oliveira pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

- Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90(3-4):317-25.
- West JB. Human responses to extreme altitudes. *Integr Comp Biol*. 2006;46(1):25-34.
- Bernardi L, Passino C, Wilmerding V, Dallam GM, Parker DL, Robergs RA, et al. Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude. *J Hypertens*. 2001;19(5):947-58.
- Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):295-302.
- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):72A-84A.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-2.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Buchheit M, Richard R, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Brandenberger G, Simon C. Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int J Sports Med*. 2004;25(4):264-9.
- Saito S, Tanobe K, Yamada M, Nishihara F. Relationship between arterial oxygen saturation and heart rate variability at high altitudes. *Am J Emerg Med*. 2005;23(1):8-12.
- Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Saitoh T, Otsubo A, Shibata S. Cardiovascular regulation response to hypoxia during stepwise decreases from 21% to 15% inhaled oxygen. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77(10):1015-9.
- Basualto-Alarcon C, Rodas G, Galilea PA, Riera J, Pagés T, Ricart A, et al. Cardiorespiratory parameters during submaximal exercise under acute exposure to normobaric and hypobaric hypoxia. *Apunts Med Esport*. 2012;47(174):65-72.

12. Guger C, Krausert S, Domej W, Edlinger G, Tannheimer M. EEG, ECG and oxygen concentration changes from sea level to a simulated altitude of 4000 m and back to sea level. *Neurosci Lett*. 2008;442(2):123-7.
13. Perini R, Miseli S, Biancardi L, Veicsteinas A. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;73(6):521-8.
14. Bhaumik G, Dass D, Bhattacharyya D, Sharma YK, Singh SB. Heart rate variability changes during first week of acclimatization to 3500 m altitude in Indian military personnel. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2013;57(1):16-22.
15. Brown SJ, Raman A, Barnes MJ, Mündel T. Autonomic cardiovascular response to acute hypoxia and passive head-up tilting in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(7):1731-6.
16. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826-31.
17. Gonçalves TR, Farinatti Pde T, Gurgel JL, da Silva Soares PP. Correlation between cardiac autonomic modulation in response to orthostatic stress and indicators of quality of life, physical capacity, and physical activity in healthy individuals. *J Strength Cond. Res*. 2015;29(5):1415-21.
18. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;277(6 Pt 2):H2233-9.
19. Yamamoto S, Iwamoto M, Inoue M, Harada N. Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *J Occup Health*. 2007;49(3):199-204.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
21. Botek M, Krejčí J, De Smet S, Gába A, McKune AJ. Heart rate variability and arterial oxygen saturation response during extreme normobaric hypoxia. *Auton Neurosci*. 2015;190:40-5.
22. Brown SJ, Barnes MJ, Mündel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. *Acta Physiol Hung*. 2014;101(3):263-72.
23. Giles D, Kelly J, Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(8):1023-31.
24. Krejčí J, Botek M, McKune A. Dynamics of the heart rate variability and oxygen saturation response to acute normobaric hypoxia within the first 10 min of exposure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016 Jul 6. [Epub ahead of print].
25. Haddad H, Mendez-Villanueva A, Bourdon PC, Buchheit M. Effect of acute hypoxia on post-exercise parasympathetic reactivation in healthy men. *Front Physiol*. 2012;3:289.
26. Zhang D, She J, Zhang Z, Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online*. 2014;13:73.
27. Sasaki K, Maruiama R. Consciously controlled breathing decrease the high frequency component of heart rate variability by inhibiting cardiac parasympathetic nerve activity. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233(3):155-63.
28. Rupp T, Leti T, Jubeau M, Millet GY, Bricout VA, Levy P, et al. Tissue deoxygenation kinetics induced by prolonged hypoxic exposure in healthy humans at rest. *J Biomed Opt*. 2013;18(9):095002.
29. Conkin J, Wessel JH 3rd. Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(10):975-82.
30. Savourey G, Launay JC, Besnard Y, Guinet A, Travers S. Normo and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(2):122-6.
31. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(5):565-73.
32. Zuzewicz K, Biernat B, Kempa G, Kwarecki K. Heart rate variability in exposure to high altitude hypoxia of short duration. *Int J Occup Saf Ergon*. 1999;5(3):337-46.
33. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5.
34. DeBeck LD, Petersen SR, Jones KE, Stickland MK. Heart rate variability and muscle sympathetic nerve activity response to acute stress: the effect of breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(1):R80-91.
35. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):377-84.
36. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(5):2095-100.