

**ASSOCIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E ESTRESS OXIDATIVO:
O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO**

Lysleine Alves de Deus¹, Herbert Gustavo Simões¹
Rodrigo Vanerson Passos Neves¹, Michel Kendy Souza¹
Milton Rocha de Moraes¹, Francisco Navarro²
Thiago dos Santos Rosa¹

RESUMO

A gênese de diversas doenças cardiovasculares tem sido associada ao menor controle cardiovascular e ao desequilíbrio redox. A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem se mostrado eficiente em identificar alterações na função neurocardíaca causadas possivelmente pelo estresse oxidativo (EO). Poucas intervenções isoladas são capazes de promover modificações na função neurocardíaca e no balanço redox ao mesmo tempo, um exemplo é o exercício físico. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo verificar no atual estado da arte, as relações existentes entre a função neurocardíaca e o balanço redox, além de verificar na literatura contemporânea, indicativos sobre o papel do exercício físico no balanço redox e função autonômica. É razoável inferir que existe uma razão de proporção inversa entre a VFC e o EO. Desse modo, a VFC pode ser um método não invasivo de prognóstico do EO.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca. Estresse Oxidativo. Doenças Cardiovasculares. Sistema Nervoso Autonômico.

ABSTRACT

Association between heart rate variability and oxidative stress: the role of physical exercise

The genesis of cardiovascular disease has been associated with the autonomic dysfunction and redox imbalance. The heart rate variability has been efficient in identifying changes in neurocardiac function that may be caused by oxidative stress. Few isolated interventions are able to modify neurocardiac function and redox balance at same time, one example is physical exercise. Thereby, the aim of the study is to assess the association between redox balance with heart rate variability, and assess the role of physical exercise on redox balance and neurocardiac function. It is possible that HRV and oxidative stress are inversely proportional. Thus, HRV can be a non-invasive prognostic tool of oxidative stress.

Key words: Heart Rate Variability. Oxidative Stress. Heart Disease. Cardiovascular Diseases. Autonomic Nervous System.

E-mail dos autores:

lys.deus@gmail.com
hgsimoes@gmail.com
rpassosneves@yahoo.com.br
mks_gtr@hotmail.com
milton.moraes@ucb.br
francisconavarro@uol.com.br
thiagoacsdkp@yahoo.com.br

1-Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brasil.

2-Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil.

Endereço para correspondência:

Lysleine Alves de Deus
Endereço: QS 7 lote 1 EPCT, bloco G, sala 15.
Águas Claras, Brasília-DF.
CEP: 71.966-700.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte do mundo (Who, 2015) e perfazem 31,3% da taxa de mortalidade no Brasil (Malta, Morais Neto e Silva Junior, 2011).

Embora a etimologia das DCV seja multifatorial, estudos reportam a atuação do estresse oxidativo sobre o controle autonômico na gênese de afecções crônicas não transmissíveis como a hipertensão arterial (Kishi e Hirooka, 2012), aterosclerose (Huang, Webb, Zourdos e colaboradores, 2013), síndrome coronariana aguda (Harris, Sommarginen, Stein e colaboradores, 2014), insuficiência cardíaca (Gao, Wang, Li e colaboradores, 2004; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014).

Esses dados evidenciam a importância de estudos que objetivam (1) compreender a atuação do desequilíbrio redox sobre controle autonômico, e (2) proponham ações que contribuam para a predição, prevenção e tratamento das DCV.

As investigações acerca do sistema nervoso autonômico aumentaram substancialmente com o uso de instrumentos de mensuração simples e de fácil acesso (Freeman e Chapleau, 2013).

Nesse sentido vem sendo reportada a utilização da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma ferramenta não invasiva de avaliação da função neurocardíaca (Da Silva, De Oliveira, Silveira e colaboradores, 2015; Shaffer, Mcraty e Zerr, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009), no prognóstico de DCV e na predição de mortalidade (Caetano e Delgado Alves, 2015; Tsuji, Larson, Venditti e colaboradores, 1996).

Considerando que o desequilíbrio redox afeta o controle autonômico e que a VFC é capaz de identificar alterações neurocardíacas, é razoável inferir que existe uma razão de proporção inversa entre a VFC e o estado redox.

Entretanto, o arcabouço teórico a respeito da correlação entre o estado redox e a VFC é escasso, necessitando de um maior número de estudos.

Considerando a prevenção e tratamento das DCV é consenso na literatura

científica que o exercício físico atua sobre o sistema nervoso autonômico aumentando a atividade vagal, e sobre o estado redox melhorando a defesa antioxidante endógena, o que o torna uma alternativa de proteção cardiovascular (Corrêa, Santos, Moura e colaboradores, 2008; De Oliveira, Bessa, Jorge e colaboradores, 2012; Gupt, Kumar, Sharma e colaboradores, 2015; Huang, Webb, Zourdos e colaboradores, 2013; Ji, 2015; Kar, Gao e Zucker, 2010; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014; Kokkinos e Myers, 2010; Linke, Adams, Schulze e colaboradores, 2005; Medeiros, Rolim, Oliveira e colaboradores, 2008; Riccioni, Scotti, Guagnano e colaboradores, 2015).

Nossa hipótese é que o EO possui influência sobre os índices cardíacos autonômicos mensurados em avaliações da VFC.

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi verificar no atual estado da arte a correlação entre o balanço redox e a VFC, além de verificar na literatura contemporânea, indicativos sobre o papel do exercício físico no balanço redox e controle autonômico.

Esse estudo é uma revisão literária com caráter descritivo - discursivo. Foi realizada uma revisão da literatura disponível nas Bases de Dados: PubMed e Scielo, além da busca direta das listas de referências dos artigos.

Os termos utilizados na busca foram: "variabilidade da frequência cardíaca", "estresse oxidativo", "sistema nervoso autonômico", "doenças cardiovasculares", "exercício resistido", "exercício aeróbio", "*heart rate variability*", "*oxidative stress*", "*autonomic nervous system*", "*heart disease*", "*resistance training*" e "*aerobic exercise*" de maneira isolada e associada.

Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC descreve as oscilações entre batimentos cardíacos (intervalos R-R), num período tempo (milissegundos) e pode ser melhor percebida quando a frequência cardíaca é examinada batimento a batimento por meio de registro analógico em um tacograma ou digital em *softwares* (Da Silva, De Oliveira, Silveira e colaboradores, 2015; Nicolini, Ciulla, De Asmundis e colaboradores, 2012; Tarvainen, Niskanen, Lipponen e colaboradores, 2014; Task Force of the

European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009).

Para análise dos índices da VFC a literatura reporta três métodos: análise do domínio do tempo, análise do domínio da frequência e análise não linear (teoria do caos) (Nicolini, Ciulla, De Asmundis e colaboradores, 2012; Shaffer, McCraty e Zerr, 2014; Tarvainen, Niskanen, Lipponen e colaboradores, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A análise no domínio do tempo mensura as propriedades estatísticas e geométricas dos intervalos RR. Mede-se cada intervalo RR normal durante um determinado período de tempo, e por meio de métodos matemáticos, calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (Nicolini, Ciulla, De Asmundis e colaboradores, 2012; Shaffer, McCraty e Zerr, 2014; Tarvainen, Niskanen, Lipponen e colaboradores, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009).

Já a análise no domínio da frequência, por meio da análise espectral de séries de intervalos cardíacos, provê informações sobre como a potência é distribuída (variação e amplitude do ritmo) em função da frequência.

Para tanto, primeiro é calculado a densidade da potência espectral, em seguida ela é separada em faixas de frequência, a saber: HF (*high frequency*), LF (*low frequency*), VLF (*very low frequency*), ULF (*ultra low frequency*), TOT (*total power*), além da razão LF/HF (Nicolini, Ciulla, De Asmundis e colaboradores, 2012; Shaffer, McCraty e Zerr, 2014; Tarvainen, Niskanen, Lipponen e colaboradores, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

As análises no domínio do tempo e da frequência medem respectivamente a magnitude global das flutuações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos em torno de seu valor médio e a magnitude das flutuações em algumas frequências pré-determinadas. Elas levam em consideração

proporcionalidades entre duas ou mais variáveis as quais são descritas por equações lineares (Godoy, Takakura e Correa, 2005).

Entretanto, o comportamento não linear parece mais adequado para análises da área da saúde, ajudando a explicar comportamentos que os métodos lineares não explicam, dada a natureza de menor previsibilidade dos meios biológicos (Godoy, Takakura e Correa, 2005).

Os mecanismos que regulam o sistema cardiovascular interagem entre si de forma não aleatória, logo, a análise não linear (teoria do caos) possui maior sensibilidade devido à complexidade do sistema de controle da frequência cardíaca.

Considera-se que a regulação da frequência cardíaca é uma interação complexa de comportamento não linear entre vários sistemas fisiológicos (Tarvainen, Niskanen, Lipponen e colaboradores, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996), como variáveis hemodinâmicas, eletrofisiológicas e hormonais, assim como pela regulação autônoma e central (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Os parâmetros utilizados para mensurar as propriedades não-lineares da VFC são a análise das flutuações depuradas de tendência, função de correlação, dimensão fractal e expoente de *Lyapunov*, *plot de Poincaré*, entre outros (Godoy, Takakura e Correa, 2005; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A VFC tem um potencial considerável para avaliar o papel das flutuações do sistema nervoso autônomo em indivíduos saudáveis e em pacientes com várias doenças cardiovasculares (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A alta VFC é um indicador de saúde e um sinal de boa adaptação caracterizando mecanismos autônômicos eficientes em um indivíduo. Inversamente, a baixa VFC é um indicador de adaptação anormal e insuficiente do sistema nervoso autônomo, podendo indicar a presença de alterações

morfofuncionais no sistema cardiovascular, tornando-se um instrumento preditor de doenças (Caetano e Delgado Alves, 2015; Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009).

Nesse sentido, estudos reportam que os índices da VFC são utilizados para compreender desfechos patológicos, pois valores reduzidos estão associados a DCV como o infarto do miocárdio (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009), hipertensão arterial (Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009), disfunção do miocárdio (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) e fibrilação ventricular (Vanderlei, Pastre, Hoshi e colaboradores, 2009).

Por outro lado, a melhor aptidão cardiovascular está associada à alta VFC (Tonello, Reichert, Oliveira-Silva e colaboradores, 2015). Além disso, estudos prévios reportaram que a VFC permite monitorar as adaptações ao treinamento e provê informações que ajudam a definir as cargas ideais de treinamento o que resulta em melhor desempenho (Dong, 2016; Michael, Jay, Halaki e colaboradores, 2016).

VFC e exercício físico

É consenso na literatura científica que o exercício físico confere efeitos cardioprotetores atribuídos à regulação positiva do controle autonômico (Carter e Ray, 2015; Kwon, Park, Kim e colaboradores, 2014), os quais a VFC tem se mostrado eficiente em avaliar (Ferreira Jr e Zanesco, 2016).

Estudos evidenciam que o exercício físico melhora a sensibilidade do controle barorreflexo, cardiopulmonar e quimiorreflexo central e periférico, o que parece explicar boa parte da diminuição da atividade nervosa simpática (Corrêa, Santos, Moura e colaboradores, 2008).

A VFC permite diferenciar os níveis da atividade autonômica (Michael, Jay, Halaki e colaboradores, 2016), e apresenta correlação com o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) (Tonello, Reichert, Oliveira-Silva e colaboradores, 2015), um importante preditor

de mortalidade na população em geral (Kokkinos e Myers, 2010). Além de ser uma variável indicativa de desempenho aeróbio (Denadai, Ortiz e Mello, 2004).

Estudos suportam a adequação e praticidade da VFC para avaliar as adaptações autonômicas em atletas (Boullosa, Abreu, Nakamura e colaboradores, 2013; Boullosa, Abreu, Tuimil e colaboradores, 2012).

Em pacientes com doença arterial coronariana, praticantes de exercício resistido, a VFC mostrou ser um método viável de determinar o limiar anaeróbio (Sperling, Simoes, Caruso e colaboradores, 2016).

Juntos esses relatos demonstram a versatilidade da VFC em avaliar as adaptações autonômicas em diferentes populações e condições de saúde.

Balanço redox: estresse oxidativo e defesa antioxidante

Os radicais livres (RL) são moléculas químicas altamente reativas e instáveis, contendo um número ímpar de elétrons na camada de valência (Valko, Leibfritz, Moncol e colaboradores, 2007).

Eles provocam oxidação de estruturas químicas como proteínas, ácidos nucleicos, lipídeos, e causam lesão ao DNA mitocondrial e declínio na atividade dos transportadores de elétrons (Silva e Coutinho, 2010; Valko, Leibfritz, Moncol e colaboradores, 2007).

Os RL são subprodutos do consumo de oxigênio celular, denominados espécies reativas de oxigênio (ERO). Para neutralizar a ação deletéria e evitar os danos oxidativos, mecanismos antioxidantes endógenos e exógenos atuam transferindo elétrons para os elementos oxidantes (Valko, Leibfritz, Moncol e colaboradores, 2007).

Os antioxidantes desempenham importante papel na prevenção da oxidação devido ao fato de sua estrutura molecular apresentar elevada estabilidade mesmo diante de mudança no número de elétrons em sua camada de valência.

O sistema de defesa antioxidante existe sob a forma de compostos enzimáticos e não enzimáticos. A defesa antioxidante enzimática inclui, por exemplo, a superóxido-dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx) e a catalase (CAT).

Essas enzimas são responsáveis pela neutralização de moléculas como o ânion

superóxido (O_2^-), hidroperóxido orgânico (ROOR') e peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

A defesa não enzimática pode ser exemplificada pelo ácido ascórbico (vitamina C), β - caroteno (provitamina A), α -tocoferol (vitamina E), glutathiona (GSH), flavonoides (França, Alves, Souto e colaboradores, 2013; Silva e Coutinho, 2010; Valko, Leibfritz, Moncol e colaboradores, 2007) entre outros.

Quando a produção de RL excede a capacidade do sistema de defesa antioxidante, tem-se a situação metabólica denominada estresse oxidativo (EO) (Valko, Leibfritz, Moncol e colaboradores, 2007).

Há tempos se descreve o papel do EO em doenças crônicas como diabetes *mellitus* tipo II (Panigrahy, Bhatt e Kumar, 2016), Parkinson (Blesa, Trigo-Damas, Quiroga-Varela e colaboradores, 2015), Alzheimer, entre outras, causadas devido a sua capacidade de induzir dano às estruturas celulares, lipídeos, proteínas e ao DNA (Bhat, Dar, Anees e colaboradores, 2015).

Além disso, o EO está associado à DCV como a hipertensão arterial (Kishi e Hirooka, 2012), insuficiência cardíaca (Zablocki e Sadoshima, 2013), aterosclerose (Lee, Margaritis, Channon e colaboradores, 2012).

Embora a etimologia das DCV seja multifatorial, estudos reportam o papel do EO sobre o controle autonômico na gênese de DCV (Gao, Wang, Li e colaboradores, 2004; Gao, Wang, Wang e colaboradores, 2008; Harris, Sommargren, Stein e colaboradores, 2014; Huang, Webb, Zourdos e colaboradores, 2013; Kishi e Hirooka, 2012; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014). Desse modo, compreender a atuação e os efeitos do EO sobre o controle autonômico, possivelmente ajudará na predição, prevenção e tratamentos das DCV.

Estresse oxidativo, defesa antioxidante, controle autonômico

A disfunção autonômica (aumento da atividade simpática e/ou diminuição da atividade parassimpática) está associada à gênese de DCV (Kishi e Hirooka, 2012). Há indícios de que o EO na medula rostral, que é o centro de controle cardiovascular, medeia maior ativação simpática (Gao, Wang, Li e colaboradores, 2004; Kishi e Hirooka, 2012; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014). A eficiência do tratamento

com tempol e tiron, miméticos da SOD, em suprimir a ativação simpática fortalecem esses indícios (Gao, Wang, Li e colaboradores, 2004; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014).

Aparentemente, nas regiões autonômicas cerebrais como a medula rostral, o núcleo do trato solitário, núcleo paraventricular e hipotálamo, o sistema renina-angiotensina é o responsável pela produção de ERO (Kishi e Hirooka, 2012).

A maior ativação simpática ativa o sistema renina angiotensina, aumentando a expressão da angiotensina II (AngII) e do receptor AT_1 , os quais tem demonstrado sua implicação no remodelamento cardiovascular e na disfunção autonômica (Zablocki e Sadoshima, 2013).

A AngII ativa a sinalização de múltiplas vias resultando na formação de ERO os quais afetam o funcionamento cardiovascular e desempenham um importante papel na progressão DCV (Fontes, Martins Lima e Santos, 2016; Loures, Sant'anna, Baldotto e colaboradores, 2002).

E num processo de retroalimentação positiva, as ERO aumentam a expressão de AngII, e essa por sua vez, ativa diversas vias que aumentam a produção de ERO e consequentemente EO (Zablocki e Sadoshima, 2013).

Desse modo, cria-se a perspectiva de que equilibrando o estado redox possivelmente há maior controle autonômico.

Balanco redox e exercício físico

A prática regular de exercício físico promove resposta adaptativa melhorando a capacidade antioxidante (De Sousa, Sales, Rosa e colaboradores, 2016; Ristow e Schmeisser, 2011; Ristow, Zarse, Oberbach e colaboradores, 2009) por meio da regulação positiva dos sistemas de reparação do dano oxidativo, induzindo fatores tróficos de reparação e diminuindo a expressão da AngII (Huang, Webb, Zourdos e colaboradores, 2013; Mrakic-Sposta, Gussoni, Porcelli e colaboradores, 2015).

Além disso, o exercício físico parece promover melhora da capacidade antioxidante no cérebro (Camiletti-Moiron, Aparicio, Aranda e colaboradores, 2013; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014) e normalizar a atividade simpática (Adams, Linke, Krankel e colaboradores, 2005; Dos Santos Gonçalves,

Valenti, Ferreira e colaboradores, 2010; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014; Linke, Adams, Schulze e colaboradores, 2005; Schuler, Adams e Goto, 2013).

Em indivíduos com diabetes tipo II, o treinamento aeróbio promoveu a melhora da defesa antioxidante e aumentou a biodisponibilidade de NO[•] o que minimizou o estresse oxidativo e o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes (De Oliveira, Bessa, Jorge e colaboradores, 2012).

Em pacientes com ICC o exercício físico exerceu efeito antioxidante na musculatura esquelética, principalmente pelo aumento da atividade de enzimas captadoras de radicais (Linke, Adams, Schulze e colaboradores, 2005).

Já em pacientes com doença arterial coronária, o exercício físico atenuou a expressão da NADP(H) oxidase e receptores AT₁ resultando na diminuição de produção de ERO (Adams, Linke, Krankel e colaboradores, 2005).

O uso de suplementos antioxidantes contribui positivamente para o balanço redox promovendo o efeito cardioprotetor (Gao, Wang, Wang e colaboradores, 2008; Kim, Vance e Chun, 2016; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014).

Entretanto, a associação do exercício físico à suplementação de antioxidantes, não potencializa o efeito antioxidante do exercício físico (Gomez-Cabrera, Ristow e Vina, 2012; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014).

Desse modo, fica evidenciado que a aferição do estresse oxidativo tem relevância significativa uma vez que possibilita o planejamento de ações eficazes, como a adoção da prática de exercício físico, para ajudar na prevenção do menor controle autonômico e consequente DCV (Fisher-Wellman e Bloomer, 2009; França, Alves, Souto e colaboradores, 2013).

Balanço redox e VFC

A literatura reporta que a melhora da função neurocardíaca, (por vezes representada pela alta VFC), está associada à baixa concentração dos marcadores de EO (Campos, Casali, Baraldi e colaboradores, 2014; Gupt, Kumar, Sharma e colaboradores, 2015; Júnior, Moreira e Daher, 2004; Koba, Hisatome e Watanabe, 2014; Masson, Costa, Yshii e colaboradores, 2014).

Entretanto, pouco se discute sobre a existência de correlação entre a VFC e o EO. Inferimos que o EO possui influência sobre os índices cardíacos mensurados em avaliações da VFC.

Aparentemente a VFC é sensível às mudanças do estado redox, já que EO é uma das principais causas da redução da VFC e inversamente, a melhora do estado redox está associado ao aumento da VFC (Campos, Casali, Baraldi e colaboradores, 2014).

A VFC também parece ser sensível aos tratamentos farmacológicos clássicos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), já que hipertensos tratados com iECA apresentaram aumento da VFC (Júnior, Moreira e Daher, 2004).

Dessa forma, dada a forte associação positiva entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a produção de ERO, podemos inferir que o aumento da VFC frente ao tratamento com iECA, representa melhora no estado redox.

Corroborando com nossa hipótese recentemente um estudo reportou que há correlação entre o EO e a baixa VFC em doentes renais crônicos (Fadaee, Beetham, Howden e colaboradores, 2016).

Entretanto, é preciso cautela ao utilizar os dados fornecidos pela VFC, pois ela mensura a contribuição dos ramos simpáticos e parassimpáticos. Tanto a retirada vagal quanto o aumento da ativação simpática levam à diminuição da VFC (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Uma limitação importante quanto ao uso da VFC reside no fato de que existem vários protocolos sendo adotados para a captação dos dados da VFC, eles diferem entre si, por exemplo: na posição ortostática, no tratamento dos artefatos e ruídos, controle da respiração, nos tratamentos matemáticos, nos equipamentos para captação dos dados de VFC entre outros (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Além disso, estudos defendem que para uma melhor avaliação das adaptações autonômicas há a necessidade de múltiplas medidas de VFC (Boullousa, Abreu, Nakamura e colaboradores, 2013; Tonello, Reichert, Oliveira-Silva e colaboradores, 2015).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, podemos inferir que a VFC é sensível para identificar alterações do estado redox que afetam função neurocardíaca. Desse modo, a VFC pode ser um método não invasivo de prognóstico do EO.

Entretanto, para que a VFC seja usada como método de avaliação do EO em situações de doença e saúde, futuros estudos devem (1) transcender as limitações metodológicas da VFC e (2) ter como objetivo a averiguação do nexos de casualidade entre a VFC e o EO.

Ademais, foi evidenciado que exercício físico é uma das poucas intervenções isoladas que são capazes de promover modificações positivas na função neurocardíaca e no balanço redox ao mesmo tempo, importantes para prevenção de DCV.

REFERÊNCIAS

- 1-Adams, V.; Linke, A.; Krankel, N.; Erbs, S.; Gielen, S.; Mobius-Winkler, S.; Gummert, J. F.; Mohr, F. W.; Schuler, G.; Hambrecht, R. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*. Vol. 111. Núm. 5. p.555-562. 8 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569927> 5>.
- 2-Bhat, A. H.; Dar, K. B.; Anees, S.; Zargar, M. A.; Masood, A.; Sofi, M. A.; Ganje, S. A. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother*. Vol. 74. p.101-110. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2634997> 0>.
- 3-Blesa, J.; Trigo-Damas, I.; Quiroga-Varela, A.; Jackson-Lewis, V. R. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*. Vol. 9. p.91. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2621719> 5>.
- 04-Boullosa, D. A.; Abreu, L.; Nakamura, F. Y.; Munoz, V. E.; Dominguez, E.; Leicht, A. S. Cardiac autonomic adaptations in elite Spanish soccer players during preseason. *Int J Sports Physiol Perform*. Vol. 8. Núm. 4. p.400-409. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317074> 6>.
- 5-Boullosa, D. A.; Abreu, L.; Tuimil, J. L.; Leicht, A. S. Impact of a soccer match on the cardiac autonomic control of referees. *Eur J Appl Physiol*. Vol. 112. Núm. 6. p.2233-2242. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199768> 0>.
- 6-Caetano, J.; Delgado Alves, J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med*. Vol. 26. Núm. 4. p.217-222. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570433> 0>.
- 7-Camiletti-Moiron, D.; Aparicio, V. A.; Aranda, P.; Radak, Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. Vol. 23. Núm. 4. p.e202-e212. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2349580> 1>.
- 8-Campos, C.; Casali, K. R.; Baraldi, D.; Conzatti, A.; Araujo, A. S.; Khaper, N.; Llesuy, S.; Rigatto, K.; Bello-Klein, A. Efficacy of a low dose of estrogen on antioxidant defenses and heart rate variability. *Oxid Med Cell Longev*. Vol. 2014. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2473801> 7>.
- 9-Carter, J. R.; Ray, C. A. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans. *Auton Neurosci*. Vol. 188. p.36-43. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2545842> 5>.
- 10-Corrêa, L. D. M. A.; Santos, T.; Moura, T. H. P.; Negrão, C. E. Alterações autonômicas na insuficiência cardíaca: benefícios do exercício físico. *Rev SOCERJ*. Vol. 21. Núm. 2. p.106-111. 2008.
- 11-Da Silva, V. P.; De Oliveira, N. A.; Silveira, H.; Mello, R. G.; Deslandes, A. C. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. 2

Ann Noninvasive Electrocardiol. Vol. 20. Núm. po. p.108-118. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424360>>.

12-De Oliveira, V. N.; Bessa, A.; Jorge, M. L.; Oliveira, R. J.; De Mello, M. T.; De Agostini, G. G.; Jorge, P. T.; Espindola, F. S. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab.* Vol. 37. Núm. 2. p.334-344. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458821>>.

13-De Sousa, C. V.; Sales, M. M.; Rosa, T. S.; Lewis, J. E.; De Andrade, R. V.; Simoes, H. G. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260682>>.

14-Denadai, B. S.; Ortiz, M. J.; Mello, M. D. Índices fisiológicos associados com a performance aeróbia em corredores de endurance: efeitos da duração da prova. *Rev Bras Med Esporte.* Vol. 10. Núm. 5. p.401-404. 2004.

15-Dong, J. G. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med.* Vol. 11. Núm. 5. p.1531-1536. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168768>>.

16-Dos Santos Gonçalves, R. A.; Valenti, V. E.; Ferreira, C.; Murad, N.; De Abreu, L. C. Insuficiência cardíaca e atividade física: o aumento de enzimas antioxidantes e a melhora da atividade nervosa simpática. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde.* Vol. 35. Núm. 3. p.225-230. 2010.

17-Fadaee, S. B.; Beetham, K. S.; Howden, E. J.; Stanton, T.; Isbel, N. M.; Coombes, J. S. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. *Redox Rep.* p. 1-8. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090392>>.

18-Ferreira Jr, M.; Zanesco, A. Heart rate variability as important approach for assessment autonomic modulation. *Motriz: Revista de Educação Física.* Vol. 22. Núm. 2. p.3-8. 2016.

19-Fisher-Wellman, K.; Bloomer, R. J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.* Vol. 8. p.1. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144121>>.

20-Fontes, M. A.; Martins Lima, A.; Santos, R. A. Brain angiotensin-(1-7)/Mas axis: A new target to reduce the cardiovascular risk to emotional stress. *Neuropeptides.* Vol. 56. p.9-17. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584971>>.

21-França, B. K.; Alves, M. R. M.; Souto, F. M. S.; Tiziane, L.; Boaventura, R. F.; Guimarães, A.; Alves, A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *GE jornal português de gastroenterologia.* Vol. 20. Núm. 5. p.199-206. 2013.

22-Freeman, R.; Chapleau, M. W. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* Vol. 115. p.115-136. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931777>>.

23-Gao, L.; Wang, W.; Li, Y. L.; Schultz, H. D.; Liu, D.; Cornish, K. G.; Zucker, I. H. Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure: roles of angiotensin II and NAD(P)H oxidase. *Circ Res.* Vol. 95. Núm. 9. p.937-944. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459075>>.

24-Gao, L.; Wang, W. Z.; Wang, W.; Zucker, I. H. Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin II type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure. *Hypertension.* Vol. 52. Núm. 4. p.708-714. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768398>>.

- 25-Godoy, M. F.; Takakura, I. T.; Correa, P. R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*. Vol. 12. Núm. 4. p.167-71. 2005.
- 26-Gomez-Cabrera, M. C.; Ristow, M.; Vina, J. Antioxidant supplements in exercise: worse than useless? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 302. Núm. 4. p.e476-e477. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307485>>.
- 27-Gupt, A. M.; Kumar, M.; Sharma, R. K.; Misra, R.; Gupta, A. Effect of Moderate Aerobic Exercise Training on Autonomic Functions and its Correlation with the Antioxidant Status. *Indian J Physiol Pharmacol*. Vol. 59. Núm. 2. p.162-169. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685503>>.
- 28-Harris, P. R.; Sommargren, C. E.; Stein, P. K.; Fung, G. L.; Drew, B. J. Heart rate variability measurement and clinical depression in acute coronary syndrome patients: narrative review of recent literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Vol. 10. p.1335-1347. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071372>>.
- 29-Huang, C. J.; Webb, H. E.; Zourdos, M. C.; Acevedo, E. O. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol*. Vol. 4. p.314. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223557>>.
- 30-Ji, L. L. Redox signaling in skeletal muscle: role of aging and exercise. *Adv Physiol Educ*. Vol. 39. Núm. 4. p.352-359. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628659>>.
- 31-Júnior, A. D. S. M.; Moreira, H. G.; Daher, M. T. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Hipertensos, Antes e Depois do Tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II. *Arq Bras Cardiol*. Vol. 83. Núm. 2. p.165. 2004.
- 32-Kar, S.; Gao, L.; Zucker, I. H. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* (1985). Vol. 108. Núm. 4. p.923-932. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093667>>.
- 33-Kim, K.; Vance, T. M.; Chun, O. K. Greater Total Antioxidant Capacity from Diet and Supplements Is Associated with a Less Atherogenic Blood Profile in U.S. Adults. *Nutrients*. Vol. 8. Núm. 1. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742057>>.
- 34-Kishi, T.; Hirooka, Y. Oxidative stress in the brain causes hypertension via sympathoexcitation. *Front Physiol*. Vol. 3. p.335. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22934082>>.
- 35-Koba, S.; Hisatome, I.; Watanabe, T. Central command dysfunction in rats with heart failure is mediated by brain oxidative stress and normalized by exercise training. *J Physiol*. Vol. 592. p.3917-3931. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973409>>.
- 36-Kokkinos, P.; Myers, J. Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation*. Vol. 122. Núm. 16. p.1637-1648. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956238>>.
- 37-Kwon, O.; Park, S.; Kim, Y. J.; Min, S. Y.; Kim, Y. R.; Nam, G. B.; Choi, K. J.; Kim, Y. H. The exercise heart rate profile in master athletes compared to healthy controls. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532888>>.
- 38-Lee, R.; Margaritis, M.; Channon, K. M.; Antoniades, C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem*. Vol. 19. Núm. 16. p.2504-2520. 2012. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22489713>>.

39-Linke, A.; Adams, V.; Schulze, P. C.; Erbs, S.; Gielen, S.; Fiehn, E.; Mobius-Winkler, S.; Schubert, A.; Schuler, G.; Hambrecht, R. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*. Vol. 111. Núm. 14. p.1763-1770. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809365>>.

40-Loures, D. L.; Sant'anna, I.; Baldotto, C. S. D. R.; Sousa, E. B. D.; Nóbrega, A. C. L. D. Estresse mental e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. Vol. 78. Núm. 5. p.525-530. 2002.

41-Malta, D. C.; Morais Neto, O. L. D.; Silva Junior, J. B. D. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. Vol. 20. Núm. 4. p.425-438. 2011.

42-Masson, G. S.; Costa, T. S.; Yshii, L.; Fernandes, D. C.; Soares, P. P.; Laurindo, F. R.; Scavone, C.; Michelini, L. C. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One*. Vol. 9. Núm. 5. p.e94927. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788542>>.

43-Medeiros, A.; Rolim, N. P.; Oliveira, R. S.; Rosa, K. T.; Mattos, K. C.; Casarini, D. E.; Irigoyen, M. C.; Krieger, E. M.; Krieger, J. E.; Negrao, C. E.; Brum, P. C. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol* (1985). Vol. 104. Núm. 1. p.103-109. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975126>>.

44-Michael, S.; Jay, O.; Halaki, M.; Graham, K.; Davis, G. M. Submaximal exercise intensity modulates acute post-exercise heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. Vol. 116. Núm. 4. p.697-706. 2016. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26781711>>.

45-Mrakic-Sposta, S.; Gussoni, M.; Porcelli, S.; Pugliese, L.; Pavei, G.; Bellistri, G.; Montorsi, M.; Tacchini, P.; Vezzoli, A. Training effects on ROS production determined by electron paramagnetic resonance in master swimmers. *Oxid Med Cell Longev*. Vol. 2015. p.804794. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874024>>.

46-Nicolini, P.; Ciulla, M. M.; De Asmundis, C.; Magrini, F.; Brugada, P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol*. Vol. 35. Núm. 5. p.622-638. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352300>>.

47-Panigrahy, S. K.; Bhatt, R.; Kumar, A. Reactive oxygen species: Sources, consequences and targeted therapy in Type-II Diabetes. *J Drug Target*. p.1-36. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356044>>.

48-Riccioni, G.; Scotti, L.; Guagnano, M. T.; Bosco, G.; Bucciarelli, V.; Di Ilio, E.; Speranza, L.; Martini, F.; Bucciarelli, T. Physical exercise reduces synthesis of ADMA, SDMA, and L-Arg. *Front Biosci (Elite Ed)*. Vol. 7. p.417-422. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961421>>.

49-Ristow, M.; Schmeisser, S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol. 51. Núm. 2. p.327-336. 2011.

50-Ristow, M.; Zarse, K.; Oberbach, A.; Klötting, N.; Birringer, M.; Kiehnopf, M.; Stumvoll, M.; Kahn, C. R.; Bluher, M. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol. 106. Núm. 21. p.8665-8670. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433800>>.

51-Schuler, G.; Adams, V.; Goto, Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*. Vol. 34. Núm. 24. p.1790-1709. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2356919>>.

52-Shaffer, F.; Mccraty, R.; Zerr, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. Vol. 5. p. 1040. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324790>>.

53-Silva, J. P.; Coutinho, O. P. Free radicals in the regulation of damage and cell death - basic mechanisms and prevention. *Drug Discov Ther*. Vol. 4. Núm. 3. p.144-167. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491178>>.

54-Sperling, M. P.; Simoes, R. P.; Caruso, F. C.; Mendes, R. G.; Arena, R.; Borghi-Silva, A. Is heart rate variability a feasible method to determine anaerobic threshold in progressive resistance exercise in coronary artery disease? *Braz J Phys Ther*. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333483>>.

55-Tarvainen, M. P.; Niskanen, J. P.; Lipponen, J. A.; Ranta-Aho, P. O.; Karjalainen, P. A. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. Vol. 113. Núm. 1. p.210-220. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054542>>.

56-Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Vol. 93. Núm. 5. p.1043-65. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>>.*

57-Tonello, L.; Reichert, F. F.; Oliveira-Silva, I.; Del Rosso, S.; Leicht, A. S.; Boullosa, D. A. Correlates of Heart Rate Measures with

Incidental Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness in Overweight Female Workers. *Front Physiol*. Vol. 6. p.405. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779034>>.

58-Tsuji, H.; Larson, M. G.; Venditti, F. J., Jr.; Manders, E. S.; Evans, J. C.; Feldman, C. L.; Levy, D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. Vol. 94. Núm. 11. p.2850-2855. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941112>>.

59-Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M. T.; Mazur, M.; Telser, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. Vol. 39. Núm. 1. p.44-84. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978905>>.

60-Vanderlei, L. C. M.; Pastre, C. M.; Hoshi, R. A.; Carvalho, T. D. D.; Godoy, M. F. D. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. Vol. 24. Núm. 2. p.205-217. 2009.

61-WHO. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) - fact sheet. Vol. 317. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>.

62-Zablocki, D.; Sadoshima, J. Angiotensin II and oxidative stress in the failing heart. *Antioxid Redox Signal*. Vol. 19. Núm. 10. p.1095-1109. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429089>>.

Recebido para publicação 15/07/2016
Aceito em 03/11/2016