
Revisão

Regulação autonômica da frequência cardíaca em pacientes infectados pelo HIV

Autonomic regulation of heart rate in HIV-infected patients

Juliana Pereira Borges, M.Sc. *, Paulo de Tarso Veras Farinatti, D.Sc.**

**Laboratório de Investigação Cardiovascular, Fiocruz, Rio de Janeiro, **Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde - LABSAU, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói*

Resumo

Diversos estudos prévios demonstraram em pacientes infectados pelo HIV a existência de uma associação com disfunção autonômica, caracterizada pelo aumento na atividade nervosa simpática associada à redução no tônus vagal. Apesar do número crescente de publicações, os mecanismos associados à etiologia dessa disfunção ainda não são claros. É discutido se essa patogênese estaria relacionada à infecção pelo HIV por si só, pela utilização da terapia antirretroviral e seus efeitos adversos, a doenças oportunistas, ou pela combinação desses fatores. Dessa forma, pode-se pensar que é necessário esforço adicional para que se conheçam melhor as alterações pelas quais passa o controle autonômico em indivíduos portadores do HIV. Portanto, neste estudo, serão revisados os principais estudos científicos, indexados pelo Medline/Pubmed, que tiveram como foco estudar a regulação autonômica em pacientes HIV.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, AIDS, disfunção autonômica.

Abstract

Several previous studies have shown in HIV-infected patients the existence of an association with autonomic dysfunction, characterized by increased sympathetic nerve activity associated with a reduction in vagal tone. Despite the growing number of publications, the mechanisms involved in the etiology of this dysfunction are still not clear. It is debated whether this is related to the pathogenesis of HIV infection itself, the use of antiretroviral therapy and its adverse effects, opportunistic infections, or a combination of these factors. Thus, one might think that it is necessary additional effort to get to know the changes undergone by the autonomic control in individuals with HIV. Therefore, this study will review major scientific studies, indexed by Medline/Pubmed, which have focused on studying the autonomic regulation in HIV patients.

Key-words: heart rate variability, AIDS, autonomic dysfunction.

Recebido em 28 de outubro de 2011; aceito em 17 de novembro de 2011.

Endereço para correspondência: Juliana Pereira Borges, Laboratório de Investigação Cardiovascular, Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica – IOC/Fiocruz, Avenida Brasil 4365, sala 14, Mangunhos, 21040-360 Rio de Janeiro RJ, Tel: (21) 2562-1286, E-mail: jborges@ioc.fiocruz.br

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), embora ainda sem cura, teve seu perfil alterado e já pode ser encarada, de certa forma, como um distúrbio crônico [1]. Isso se deu, em grande medida, em função do início da utilização de novos medicamentos, especialmente da terapia antirretroviral de alta atividade ou *highly active antiretroviral therapy* (HAART). Apesar da utilização da HAART ter aumentado a sobrevida e melhorado a qualidade de vida dos pacientes, por outro lado, a sua utilização continuada associada, consequentemente, ao prolongamento do tempo de infecção, também levou a efeitos colaterais [2]. Nesse sentido, diversos autores sugerem que o uso de medicamentos antirretrovirais estabeleceu uma nova preocupação terapêutica, em virtude de fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão arterial [3,4], aterosclerose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistência à insulina [5], diabetes mellitus [6] e disfunção endotelial [4].

Discute-se, igualmente, a ocorrência de manifestações mais específicas, dentre elas a lipodistrofia [7], caracterizada por mudanças na composição corporal, com perda de gordura subcutânea nos braços, pernas e face, associada ao aumento de gordura visceral [8]. Em adição, manifestações etiológicas ligadas à AIDS e à HAART podem contribuir com a deterioração da função cardiovascular. Esse é o caso das infecções oportunistas e virais e das respostas autoimunes delas decorrentes, bem como da cardiotoxicidade relacionada aos medicamentos, deficiências nutricionais, imunossupressão prolongada, infecção do miocárdio pelo HIV e tumores relacionados à doença [9].

Além disso, já foi demonstrada, em pacientes infectados pelo HIV ou com AIDS, a existência de uma associação com disfunção autonômica, ou seja, aumento na atividade nervosa simpática associada à redução no tônus vagal [9-14]. De acordo com diversos estudos, esse desequilíbrio no controle autonômico relaciona-se com um aumento do risco de intercorrência cardiovascular, como morte súbita e infarto do miocárdio [15].

Apesar do número crescente de publicações acerca da regulação autonômica em pacientes HIV [9-14], os mecanismos associados à sua etiologia ainda não são claros. Dessa forma, pode-se pensar que é necessário esforço adicional para que se conheçam melhor as alterações pelas quais passa o controle autonômico em indivíduos portadores do HIV. É nesse sentido que se insere o nosso objetivo, de revisar os principais estudos científicos, indexados pelo Medline/Pubmed, que tiveram como foco estudar a regulação autonômica em pacientes HIV.

Regulação do sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo é composto de duas subdivisões anatomo-funcionais – o sistema nervoso simpático e o parassimpático. A atividade simpática é facilitadora ou

estimuladora da função cardíaca, expressando-se por aumento da frequência cardíaca (FC), diminuição do tempo de condução átrio-ventricular, hiperexcitabilidade do tecido excito-condutor e das fibras contráteis miocárdicas, e aumento da contratilidade. Em decorrência destes efeitos, pode ser fator de instabilidade eletrofisiológica pró-arritmogênica. De forma contrária, a atividade parassimpática ou vagal exerce efeitos inibidores ou depressores, traduzidos por bradicardia decorrente da inibição do nodo sinusal, depressão da condução átrio-ventricular, depressão da excitabilidade das fibras condutoras especializadas e do miocárdio, e depressão do inotropismo. Estes efeitos conferem relativa estabilidade eletrofisiológica ao coração e constituem-se em fatores antiarritmogênicos [15]. Dessa forma, o adequado equilíbrio vago-simpático é fundamental para a estabilidade elétrica do miocárdio e do tecido excito-condutor. Em consequência, modificações transitórias ou permanentes no equilíbrio autonômico, de natureza fisiológica ou patológica, são potencialmente capazes de induzir instabilidade elétrica e arritmias de vários tipos e de amplo espectro de gravidade.

Variabilidade da frequência cardíaca

Levando-se em consideração que a localização do sistema nervoso autônomo cardiovascular é inacessível à simples análise fisiológica direta, diversos testes têm sido desenvolvidos a fim de avaliar a função autonômica [16]. O mais acessível e usual, principalmente pelo fato de não ser invasivo, é a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC traduz a influência simpática e parassimpática sobre o nodo sinusal, por meio das variações instantâneas, batimento a batimento, da amplitude dos intervalos R-R no eletrocardiograma [17]. A análise da VFC baseia-se na variabilidade espontânea de uma série de intervalos R-R do eletrocardiograma no domínio do tempo (análise temporal) e no domínio da frequência (análise espectral), de forma combinada ou exclusiva.

A análise temporal leva em conta pelo menos algumas das seguintes variáveis de uma determinada série contínua de intervalos RR do eletrocardiograma convencional ou dinâmico: média dos intervalos RR (ms); desvio padrão da média dos intervalos RR (RRdp, ms); raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR (rMSSD, ms); percentagem de diferenças maiores que 50 ms entre os intervalos RR (pNN50, %) [18]. Ambos os índices rMSSD e pNN50, traduzem a modulação vagal.

Quanto à análise espectral, três principais componentes espectrocardiográficos, expressos em termos das áreas que integram determinadas faixas de frequências espectrais, refletem a influência autonômica exercida sobre o nodo sinusal. O componente de muito baixa frequência (VLF) inclui as frequências espectrais muito baixas (0,01 - 0,04 Hz). Sua explicação fisiológica é pouco definida e a existência de um processo fisiológico específico atribuível a esse componente é, inclusive, questionada. Por isso, interpretações com base

exclusiva na medida do VLF são duvidosas, devendo ser evitadas [19].

O componente que reúne as baixas frequências espectrais (LF; 0,04 - 0,15 Hz) também apresenta controvérsia na sua interpretação. Enquanto alguns autores o consideram um marcador da modulação simpática [20-23], outros acreditam sofrer influência tanto da atividade simpática quanto parassimpática [24,25]. Essa discrepância é devida ao fato que, em algumas condições associadas à excitação simpática, é observada uma redução na potência absoluta do componente LF. No entanto, quando tal componente é expresso em unidades normalizadas, é bem aceito na literatura como um parâmetro associado à atividade simpática [19]. Um terceiro componente, que integra as altas frequências espectrais (HF; 0,15 - 0,40 Hz), coincidente com o ritmo respiratório, expressa exclusivamente a influência parassimpática sobre o nodo sinusal [18,20,25].

Os seguintes índices são obtidos a partir do espectrocardiograma: área espectral total, isto é, a área de todo perfil espectral (ms^2/Hz), que expressa o quanto existe de atividade autonômica cardíaca; áreas espectrais absolutas de VLF, LF e HF (ms^2/Hz); áreas espectrais em unidades normalizadas das faixas de frequências (razão entre a área absoluta de uma faixa e a área espectral total, em %) e razão entre LF e HF, que consiste no principal índice indicador do balanço vago-simpático [15,18,20]. Portanto, valores maiores que a *unidade* (1) para a razão LF/HF indicam provável predominância da atividade simpática sobre a parassimpática, ou disfunção autonômica.

Regulação autonômica e HIV

Em 1987, pela primeira vez, Craddock *et al.* [26] descreveram a disfunção autonômica em pacientes HIV. A partir daí, uma série de trabalhos envolvendo a avaliação do equilíbrio autonômico de pacientes soropositivos foi publicado [9-14]. No entanto, ainda hoje, apesar do acúmulo de investigações, o mecanismo exato pelo qual o HIV modula a função autonômica ainda não foi esclarecido. É discutido se essa patogênese estaria associada à infecção pelo HIV por si só, pela utilização da HAART e seus efeitos adversos, por doenças oportunistas, ou pela combinação desses fatores [27].

Quando os primeiros estudos demonstrando associação do HIV com disfunção autonômica começaram a surgir, foi especulado que alterações cardiovasculares causadas pelo próprio vírus poderiam estar envolvidas. Nesse sentido, em estudo conduzido por Neild *et al.* [11] para avaliar a contribuição de doenças cardíacas à disfunção autonômica em soropositivos, foi feita análise da VFC em 10 pacientes HIV-negativos com cardiomiopatia dilatada, 10 pacientes com AIDS sem evidências de doenças cardiovasculares e 10 sujeitos saudáveis. Os resultados indicaram que a infecção pelo HIV pode associar-se a uma severa disfunção autonômica não relacionada à doença cardiovascular, uma vez que o grupo com AIDS teve resultados similares aos do grupo com cardiomiopatia dilatada.

Quanto ao aparecimento e evolução dessa disfunção nervosa autonômica, Becker *et al.* [12] estudaram 15 pacientes HIV e 20 com AIDS, e observaram que os pacientes com AIDS apresentaram desequilíbrio autonômico severo, enquanto os pacientes HIV mostraram resultados similares aos controles. Dessa forma, os autores concluíram que a disfunção progride de acordo com a evolução da doença. Mais recentemente Spierer *et al.* [14] reforçaram essa hipótese, ao sugerir que imunossupressão contribui para um pior perfil autonômico. O HIV é conhecido por residir no tecido linfóide e atacar células T CD4. Uma vez que o tecido linfóide é inervado pelo sistema simpático, apresentar-se-iam condições coerentes com uma rápida modulação autonômica [14]. Os linfócitos expressam receptores β -adrenérgicos, tornando-os responsivos a transmissões simpáticas (adrenalina e noradrenalina), capazes de aumentar ou reduzir sua regulação, dependendo do estímulo. Além disso, a ligação dos receptores β -adrenérgicos às catecolaminas pode resultar na inibição da resposta celular, alterando a síntese de DNA e RNA, consequentemente influenciando a função imune através de modificação ou atenuação da atividade de células T CD4 ou NK (*natural killers*). Dessa forma, a comunicação entre o sistema nervoso e o sistema imune é dinâmica e bidirecional, podendo ter impacto substancial no sistema nervoso simpático [14].

No entanto, apesar de parecer haver um consenso de que o estágio da doença influencia na disfunção autonômica [14,28], estudos posteriores mostraram resultados divergentes quanto ao surgimento do desequilíbrio autonômico. Ao contrário de Becker *et al.* [12], a maioria dos estudos sugere que a disfunção autonômica já pode ser caracterizada desde o início da infecção pelo HIV [10,11,28]. Nesse sentido, Mittal *et al.* [28] compararam 21 pacientes soropositivos sem critérios para definição de AIDS com controles, e encontraram reduções na análise no domínio do tempo (RRdp e rMSSD) e da frequência (Potência total, LF e HF) nos pacientes HIV. Os autores concluíram que ambos o componente simpático e parassimpático estavam afetados nesses pacientes estudados.

O surgimento do desequilíbrio autonômico desde o início da infecção pelo HIV, antes da definição de AIDS, pode ser justificado pelo fato do HIV possuir predileção pelo sistema nervoso central, localizando-se em altas concentrações no hipocampo, gânglios da base e outras regiões envolvidas na regulação hipotalâmica. Como o hipotálamo é a região no diencéfalo que governa o sistema nervoso autônomo, alterações no cérebro causadas pelo HIV poderiam justificar uma disfunção autonômica [27].

Após o ano de 1997, com o advento da HAART e sua utilização por um número crescente de pacientes, surgiu a preocupação de estudar a sua relação com a disfunção autonômica. Dessa forma, em um dos primeiros estudos realizados com esse propósito, Correia *et al.* [9] avaliaram 40 pacientes HIV virgens de HAART, 40 pacientes com AIDS sob HAART e 40 controles, quanto à função autonômica através da VFC em repouso, no teste de *cold face* (imersão) e na mesa de *tilt*.

O grupo com AIDS apresentou resultados similares ao grupo controle, tanto no repouso quanto em resposta ao *cold face* e teste *tilt*. Já o grupo HIV apresentou resposta diferente em repouso e em ambos os testes, com indicação de alteração no balanço simpato-vagal (hiperatividade simpática e disfunção parassimpática). Dessa forma os autores concluíram que a HAART poderia corrigir a função autonômica em indivíduos com AIDS, e destacaram que os estudos prévios que observaram disfunção autonômica incluíram pacientes com AIDS apenas sem uso de HAART, sugerindo que doenças oportunistas observadas com o avanço da doença poderiam desempenhar papel fundamental na gênese dessa disfunção. No entanto, apesar disso, os resultados obtidos no estudo com pacientes HIV sem doenças oportunistas apontam para um prejuízo na modulação autonômica, que foi justificado por um possível efeito do HIV no sistema nervoso autônomo, indicando neurotropismo.

Por outro lado, Lebech *et al.* [10], ao comparar a VFC de 16 pacientes HIV sob uso de HAART a 12 indivíduos controles, observaram menor VFC nos pacientes, evidenciada por menor RRdp, rMSSD e HF. Os autores propuseram que além do efeito neurotrópico proposto anteriormente em pacientes HIV virgens de medicação, a patogênese do desequilíbrio autonômico também poderia ocorrer devido à depleção do DNA mitocondrial neuronal e inibição da DNA polimerase, causados pelo uso de HAART. Os achados de Lebech *et al.* [10] foram corroborados pelo estudo desenvolvido por Askgaard *et al.* [29], onde o principal achado foi a presença de disfunção autonômica em um grupo de 97 pacientes HIV com carga viral suprimida devido a HAART comparado a indivíduos controle (n = 52). Além disso, análises de correlação indicaram que o desequilíbrio autonômico não está relacionado ao tempo de infecção pelo HIV, cópias de RNA virais, contagem de células T CD4+ ou duração da HAART, mas sim com níveis elevados de glicose e hipercolesterolemia, que são efeitos adversos associados à HAART. De forma similar, Chow *et al.* [27] mostraram fraca correlação entre carga viral de HIV e a função autonômica.

Dentre os estudos encontrados na literatura que se referem à avaliação da regulação autonômica cardíaca em portadores do HIV através de VFC, o máximo a que alguns autores chegaram foi realizar a mensuração durante o repouso [10-12] ou em resposta a *tilt test* [9]. Não foi possível localizar estudos que tivessem observado a VFC em resposta ao exercício físico, fosse ele máximo ou submáximo. Referente a atividades físicas, somente foi encontrado um estudo transversal realizado por Spierer *et al.* [14], em que foi encontrado melhor perfil autonômico de pacientes HIV ativos quando comparados a sedentários. Baseando-se nesses resultados [14] e sabendo-se que o controle vagal da FC desempenha papel cardioprotetor importante durante o exercício físico, que por si só, é uma variável que acarreta modificações no funcionamento do sistema cardiovascular e em seus mecanismos de ajuste autonômico [30-33], torna-se

importante a análise da VFC durante e após o exercício físico em pacientes soropositivos. O que permitiria, ao menos, uma análise adicional e não invasiva do controle neural da frequência cardíaca em resposta à infecção pelo HIV.

Conclusão

Baseando-se nos estudos apresentados, é possível observar que os resultados disponíveis sobre prevalência, padrão e evolução da disfunção autonômica associada ao HIV são conflitantes.

Levando em consideração que a HAART proporcionou aumento de sobrevida e consequentemente de tempo de doença, associada a menor incidência de doenças oportunistas e menor quantidade de cópias de RNA virais, seria plausível supor que a HAART tenha alterado o curso natural e a gênese da disfunção autonômica, não mais associada como antes ao HIV/AIDS por si só, mais sim por efeitos adversos comuns a um maior risco cardiovascular. Essa mudança ocorrida poderia justificar as controvérsias e dificuldades observadas na tentativa de caracterizar a disfunção autonômica observada em pacientes soropositivos, inclusive seria possível classificar os estudos em pré ou pós era-HAART.

Referências

1. O'Brien K, Nixon S, Tynan A, Glazier R. Effectiveness of aerobic exercise in adults living with AIDS/HIV: Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(10):1659-66.
2. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002;106:1420-25.
3. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, Dube MP. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2001-10.
4. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS* 2003;17(1):S12-S20.
5. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiac disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005;19:641-52.
6. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1379-81.
7. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;352:1881-3.
8. American College of Sports Medicine. Pesquisas do ACSM para a fisiologia do exercício clínico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
9. Correia D, Resende LAPR, Molina RJ, Ferreira BDC, Colombari F et al. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS Patients. *PACE* 2006;29:53-8.
10. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, Wiinberg N, Petersen CL, Hesse B et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:363-7.
11. Neild PJ, Amadi A, Ponikowski P, Coats AJ, Gazzard BG. Cardiac autonomic dysfunction in AIDS is not secondary to heart failure. *Int J Cardiol* 2000;74:133-7.

12. Becker K, Görlach I, Frieling T, Häussinger D. Characterization and natural course of cardiac autonomic nervous dysfunction in HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:751-7.
13. Sakhuja A, Goyal A, Jaryal AK, Wig N, Vajpayee M, Kumar A et al. Heart rate variability and autonomic function tests in HIV positive individuals in India. *Clin Auton Res* 2007;17:193-6.
14. Spierer DK, DeMeersman RE, Kleinfeld J, McPherson E, Fullilove RE, Alba A, et al. Exercise training improves cardiovascular and autonomic profiles in HIV. *Clin Auton Res* 2007;17:341-8.
15. Junqueira JLF. Doenças do coração - tratamento e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.
16. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006;117:716-30.
17. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol* 1999;276:H1273-80.
18. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-62.
19. 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. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81.
20. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:1482-92.
21. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability, a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Revs Biomed Eng* 1993;21:245-311.
22. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967-76.
23. Montano N, Gnechi Ruscone T, 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;90:1826-31.
24. 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.
25. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-48.
26. Craddock C, Pasvol G, Bull R, Protheroe A, Hopkin J. Cardio-respiratory arrest and autonomic neuropathy in AIDS. *Lancet* 1987;2(8549):16-8.
27. Chow DC, Wood R, Choi J, Grandinetti A, Gerschenson M, Sriratanaviriyakul N, et al. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV Clin Trials* 2011;12(3):141-50.
28. Mittal CM, Wig N, Mishra S, Deepak KK. Heart rate variability in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Int J Cardiol* 2004;94:1-6.
29. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer A, Lebech AM. Decreased heart rate variability in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy: importance of blood glucose and cholesterol. *PLoS ONE* 2011;6(5):e20196.
30. Yamamoto Y, Hughson RL, Nakamura Y. Autonomic nervous system responses to exercise in relation to ventilatory threshold. *Chest* 1992;101:206-10.
31. Coote JH, Bothams VF. Cardiac vagal control before, during and after exercise. *Exp Physiol* 2001;86:811-5.
32. Alonso DO, Forjaz CLM, Rezende LO, Braga AMFW, Barretto ACP, Negrão CE et al. Comportamento da frequência cardíaca e da sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício físico progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(6):787-92.
33. Amara CE, Wolfe LA. Reliability of noninvasive methods to measure cardiac autonomic function. *Can J Appl Physiol* 1998;23(4):396-408.