

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**DIFERENTES DOMÍNIOS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO  
TEPT: REVISÃO SISTEMÁTICA, META-ANÁLISE E META-REGRESSÃO**

**CARLOS EDUARDO LOURENÇO DOS SANTOS NÓRTE**

**TESE DE DOUTORADO**  
**CARLOS EDUARDO LOURENÇO DOS SANTOS NÓRTE**  
**DIFERENTES DOMÍNIOS DA VARIABILIDADE DA**  
**FREQÜÊNCIA CARDÍACA NO TEPT: REVISÃO SISTEMÁTICA,**  
**META-ANÁLISE E METAREGRESSÃO**

CCS  
UFRJ  
2016



UFRJ

## **DIFERENTES DOMÍNIOS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO TEPT: REVISÃO SISTEMÁTICA, META-ANÁLISE E META-REGRESSÃO**

CARLOS EDUARDO LOURENÇO DOS SANTOS NÓRTE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

Orientadores: Prof.<sup>a</sup> Eliane Volchan

Prof. Ivan Figueira.

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Gabriela Guerra Leal de Souza.

Rio de Janeiro

Setembro, 2016.

Nórte, Carlos Eduardo Lourenço dos Santos

Diferentes domínios da variabilidade da frequência cardíaca no tept: revisão sistemática, meta-análise e metaregressão/ Carlos Eduardo Lourenço dos Santos Nórte – Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Psiquiatria.

70 fls. : il.; 24 cm

Orientadores: Eliane Volchan e Ivan Luiz de Vasconcellos Figueira;  
Co-orientadora: Gabriela Guerra Leal de Souza

Tese (doutorado) – UFRJ, IPUB, Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2016.

Referências Bibliográficas: fls. 64-70.

1. Transtorno de estresse pós-traumático; 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 3. Psicofisiologia; 4. Tônus Vagal; 5. Revisão sistemática; 6. Meta-análise – Tese. I. Volchan, Eliane; Figueira, Ivan Luiz de Vasconcellos; Souza, Gabriela Guerra Leal. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria. Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental. III. Título.

**CARLOS EDUARDO LOURENÇO DOS SANTOS NÓRTE**

**DIFERENTES DOMÍNIOS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO  
TEPT: REVISÃO SISTEMÁTICA, META-ANÁLISE E META-REGRESSÃO**

Tese de doutorado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM) do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Saúde Mental.

Banca Examinadora:

---

Eliane Volchan – Presidente da Banca  
Doutora em Ciências Biológicas (Biofísica)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Ivan Luiz de Vasconcellos Figueira  
Doutor em Psiquiatria e Saúde Mental

Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Andrea Camaz Deslandes

Doutora em Psiquiatria e Saúde Mental

Universidade Estadual do Rio de Janeiro

---

Rafael Christophe da Rocha Freire

Doutor em Psiquiatria e Saúde Mental

Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Isabel de Paula Antunes David

Doutora em Ciências Biológicas

Universidade Federal Fluminense

---

Leticia de Oliveira

Doutora em Ciências Biológicas

Universidade federal Fluminense

“De que valeria a obstinação do saber se ele assegurasse apenas a aquisição de conhecimento e não, de certa maneira, e tanto quanto possível o descaminho daquele que conhece? Existem momentos na vida onde a questão de saber se se pode pensar diferentemente do que se pensa, e perceber diferentemente do que se vê, é indispensável para continuar a olhar ou a refletir.” (FOUCAULT,1984)

Dedico esse trabalho aos meus pais e minha família por serem meu suporte, me incentivarem a lutar pelos meus sonhos e acreditarem que é através da educação que poderemos ter uma sociedade melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

- Agradeço aos meus pais Rosângela e José Carlos por estarem sempre me apoiando e acreditando no meu potencial. Agradeço a compreensão e a paciência nos momentos difíceis. Mãe e Pai, Obrigado por existirem na minha vida.
  
- A minha família, por ter suportado todas minhas ausências e crises, por motivos justos ou injustos; são as pessoas que mais amo, e me alegra sentir a reciprocidade em cada modo peculiar de expressarem seu amor por mim.
  
- Aos meus orientadores Eliane Volchan e Ivan Figueira, pelo carinho e dedicação na transmissão do conhecimento passado ao longo da minha
  
- A minha co-orientadora Gabriela Guerra Leal de Souza, por compartilhar seu conhecimentos, e ser um exemplo profissional, e acima de tudo agradeço pelo apoio e pela amizade construídos durante esse percurso.
  
- Aos queridos amigos do Laboratório Integrado de Pesquisa do Estresse, por todos esses anos de amizade e profissionalismo, o que torna o nosso local de trabalho um ambiente prazeroso, alegre, e de grande eficiência. Em especial, a todos aqueles que atualmente não fazem parte fisicamente do laboratório, mas que foram extremamente importantes na minha formação.
  
- Aos meus alunos de iniciação científica e colegas de trabalho do Centro Universitário Celso Lisboa e Universidade Veiga de Almeida pelas intensas trocas de conhecimento, parceria, crescimento mútuo e acima de tudo amizade.
  
- A todos os meus amigos, colegas e professores da faculdade por me apoiarem e me entenderem em diversos momentos. Vocês também fazem parte desse trabalho!
  
- Por último, entretanto ao mais importante, agradeço a Deus, pois sem ele nada disso seria possível.



## RESUMO

### DIFERENTES DOMÍNIOS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO TEPT: REVISÃO SISTEMÁTICA, META-ANÁLISE E META-REGRESSÃO.

Carlos Eduardo Lourenço dos Santos Nórtte

Orientadores: Prof.<sup>a</sup> Eliane Volchan

Prof. Ivan Figueira.

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Gabriela Guerra Leal de Souza.

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

O Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) tem sido associado com alterações psicofisiológicas relacionadas com a reverberação da memória traumática causando impactos socioafetivos e funcionais. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tem sido considerada como um possível biomarcador de regulação emocional e adaptação ao estresse. O presente estudo teve como objetivo investigar a relação do TEPT e a VFC em diferentes domínios relacionados ao funcionamento em repouso, gravidade dos sintomas e modulação em contextos de intervenção. A busca e seleção dos estudos foram realizadas seguindo o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Estudos que aferiram a VFC no TEPT publicados até julho de 2014 foram selecionados nas bases ISI Web of Science, PubMed, Psychinfo and PILOTS. Foram selecionados 50 estudos que foram distribuídos nas 7 perguntas de interesse da presente pesquisa. Uma análise combinada dos resultados do presente estudo indica atividade da variabilidade da

frequência cardíaca reduzida em pessoas diagnosticadas com TEPT e tais efeitos podem ser modulados de acordo com o contexto experimental e com técnicas de intervenção. Dessa forma, tais resultados têm implicações importantes para o futuro da saúde física e bem-estar de pessoas com TEPT, inferindo que a VFC é candidata a biomarcador do funcionamento global desse transtorno. Entretanto, apesar dos resultados encontrados, se faz necessário o desenvolvimento de novos estudos que possam aprofundar o funcionamento da variabilidade da frequência cardíaca em outros domínios do TEPT.

**Palavras-chave:** Transtorno do Estresse Pós-Traumático, Variabilidade da frequência cardíaca, tônus vagal, meta-análise, revisão sistemática.

Setembro, 2016.

## **ABSTRACT**

### **DIFFERENT DOMAINS OF HEART RATE VARIABILITY IN PTSD: SYSTEMATIC REVIEW , META-ANALYSIS AND METAREGRESSION.**

Carlos Eduardo Lourenço dos Santos Nórte

Orientadores: Prof.<sup>a</sup> Eliane Volchan

Prof. Ivan Figueira.

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Gabriela Guerra Leal de Souza.

*Abstract* da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

The Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) has been associated with psychophysiological changes related to the reexperiencing of the traumatic memory causing social-affective and functional impairments. The heart rate variability (HRV) has been considered as a potential biomarker of emotion regulation and adaptation to stress. This study aimed to investigate the relationship between PTSD and HRV in different fields related to the functioning at rest, symptom severity and modulation in intervention contexts. The search and selection of studies were carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews protocol and Meta-Analyses (PRISMA). Studies that measured the HRV in PTSD published until July 2014 were selected in the ISI Web of Science, PubMed, and PsychINFO PILOTS. We selected 50 studies that were distributed in 7 questions of interest in this research. A combined analysis of the results of this study indicates activity of the heart rate variability reduced in people diagnosed with PTSD and those effects can be modulated according to the experimental context and intervention techniques aimed at the improvement of this cardiac parameter in this population. Thus, these results have important implications

for the future of physical health and well-being of people with PTSD, inferring that HRV is a candidate biomarker of overall functioning of PTSD. However, despite the growing literature in this field, the development of new studies is necessary to deepen our results about HRV and PTSD.

Keywords: Posttraumatic Stress Disorder; Heart rate variability, meta-analyses, vagal tone, Systematic Review.

**Setembro, 2016**

## SUMÁRIO

<b>CAPA .....</b>	<b>1</b>
<b>LOMBADA.....</b>	<b>2</b>
<b>FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>3</b>
<b>FOLHA DE APROVAÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>EPÍGRAFE .....</b>	<b>7</b>
<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>7</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>16</b>
<b>LISTA DE SIGLAS.....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
1.1 Transtorno De Estresse Pós-Traumático .....	18
1.2 Psicofisiologia do Transtorno de Estresse Pós-Traumático .....	20
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
<b>3. HIPÓTESES.....</b>	<b>27</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>28</b>
4.1 Protocolo e Registro.....	28
4.2 Processo de Elegibilidade dos Estudos para Revisão Sistemática.....	28
4.3 Fontes de Informação .....	28

4.4 Busca .....	29
4.5 Procedimentos de Coleta de Dados.....	29
4.6 Apresentação das Medidas de Sumarização e Métodos de Síntese dos Resultados.....	30
5. RESULTADOS .....	33
5.1 Seleção de Estudos .....	33
5.2 Características dos Estudos .....	34
5.3 Síntese de Resultados .....	39
5.3.1 Comparação entre Pacientes com TEPT e Grupo Controles em Relação á VFC em Estado de Repouso.....	40
5.3.2 Levantamento dos Paradigmas Experimentais Utilizados para Mensuração do VFC no TEPT.....	44
5.3.3 Relação entre o Tônus Vagal em Repouso e a Gravidade dos Sintomas de TEPT.....	46
5.3.4 Avaliação da Relação entre a VFC Peritraumática e a Predição Desenvolvimento de TEPT.....	50
5.3.5 Avaliação do Traço de VFC como Preditor da Resposta a uma Intervenção...51	
5.3.6 Avaliação da Intervenção no Tônus Vagal como Moduladora da Gravidade dos Sintomas de TEPT.....	51
5.3.7Avaliação do Efeito da Intervenção Terapêutica na Modulação da VFC.....	53
6. DISCUSSÃO .....	55
6.1 Sumário de Evidências .....	55
6.2. Limitações.....	58
7. CONCLUSÃO.....	59
9. BIBLIOGRAFIA .....	60

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma da seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática.....	34
FIGURA 2: Gráfico forest plot representativo da comparação do parâmetro HF entre pacientes com TEPT e controles em repouso.....	41
FIGURA 3: Gráfico da meta-regressão representativo da análise entre a diferença padronizada de médias (SMD) do parâmetro HF com o índice de qualidade metodológica.....	42
FIGURA 4: Gráfico forest plot representativo da comparação do parâmetro RMSSD entre pacientes com TEPT e controles em repouso. ....	43
FIGURA 5: Gráfico da meta-regressão representativo da análise entre a diferença padronizada de médias (SMD) do parâmetro RMSSD com o índice de qualidade metodológica.....	43
FIGURA 6: Gráfico forest plot representativo da meta-análise da associação entre os sintomas de TEPT e o parâmetro HF em repouso. ....	49
FIGURA 7: Gráfico forest plot representativo da meta-análise da associação entre os sintomas de TEPT e o parâmetro RMSSD em repouso.....	49

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 - Características principais dos estudos selecionados.....	35
QUADRO 2: Paradigmas experimentais encontrados nos estudos para modulação da Variabilidade da Frequência Cardíaca em pacientes com TEPT.....	46
QUADRO 3: resultados referentes a relação entre Variabilidade da Frequência Cardíaca e gravidade dos sintomas de TEPT.....	47
QUADRO 4: Características principais dos estudos prospectivos.....	51
QUADRO 5: Síntese dos estudos que realizaram intervenção na VFC e aferiram o impacto nos sintomas de TEPT.....	52
QUADRO 6: Síntese dos resultados referentes aos artigos que investigaram a alteração da VFC após a intervenção.....	54



## LISTA DE SIGLAS

*DPM* - Diferença Padronizada De Médias

*HF*- High Frequency

*LF* – Low Frequenci

*TEPT*- Transtorno De Estresse Pós Traumático

*RMSSD*- Root Mean Square Successive Difference

*VFC*- Variabilidade Da Frequência Cardíaca

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Transtorno De Estresse Pós-Traumático

Nas últimas décadas, a violência e as consequências da exposição a situações que podem comprometer a integridade física e mental se tornaram os maiores assuntos de saúde em todo o mundo. Há mais de duas décadas a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 1994), declarou que prevenir a violência é uma prioridade de saúde pública, assim como a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993) que propôs uma resolução similar, onde evidencia que a violência adquiriu um caráter endêmico e se converteu num problema que exige dos setores de saúde serviços de urgência, atenção especializada, reabilitação física, psicológica e de assistência social. Além disso, de acordo com a *The World Report on Violence and Health* (KRUG et al, 2002), nos últimos anos mais de 1,3 milhões de pessoas no mundo perderam suas vidas devido à violência (seja auto-dirigida, interpessoal e/ou coletiva), sendo responsável por 2,5% da mortalidade global. Atualmente, a violência é considerada como a quarta maior causa de morte no mundo para pessoas com idade entre 15-44 anos (KRUG et al, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Dessa forma, a violência impacta diversos campos da sociedade mobilizando os setores de justiça criminal, serviços sociais além de consequências econômicas oriundas do absentismo da força de trabalho, perda de produtividade, perda de capital humano, desincentivos para o investimento e o baixo desenvolvimento econômico nas regiões acometidas. Cabe ressaltar, que os efeitos da exposição a situações de violência não se restringem apenas a problemas políticos e econômicos, pois além das lesões físicas, as consequências na saúde incluem aumento na probabilidade de doenças cardíacas, derrame, câncer, HIV / AIDS, uma variedade de outras doenças crônicas e infecciosas e morte precoce (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Um dos principais corolários da exposição a situações de violência são os impactos na saúde mental. Segundo o DSM-IV, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático é uma condição que pode se desenvolver após exposição direta ou indireta a eventos que podem potencialmente ameaçar a integridade física ou mental (Critério A), tais como situações de violência interpessoal, combate em guerras ou desastres naturais. Os sintomas de TEPT incluem sintomas intrusivos (Critério B), por exemplo, memórias angustiantes, pensamentos intrusivos e pesadelos sobre o

trauma; Comportamento evitativo a pensamentos, sentimentos, pessoas e lugares que lembrem o evento (Critério C); Alterações negativas na cognição e/ou humor (Critério D), tais como amnésia, perda de interesse e prazer nas atividades diárias, dificuldades em experienciar emoções positivas, sentimentos de medo, culpa e/ou vergonha em relação ao trauma. Os sujeitos diagnosticados com TEPT também apresentam irritabilidade, hipervigilância (estado de extrema sensibilidade a ameaças ou preocupação reforçada com o potencial de perigo), dificuldade para dormir, falta de concentração, reatividade emocional intensa a lugares, atividades ou coisas que podem lembrá-los do trauma (Critério E). Além disso, para ser diagnosticado com o transtorno os sintomas B,C,D e E devem durar pelo menos 1 mês e comprometer as atividades sociais e ocupacionais, não podendo ser explicado por condições clínicas, uso de fármacos ou outras substâncias (Critérios F,G e H respectivamente) (APA, 2013).

Recentemente com a publicação do DSM-V (APA, 2013), alguns critérios de diagnóstico do TEPT modificaram. No novo manual, o transtorno poderá ser desenvolvido por quem souber de evento traumático ocorrido com alguém próximo, ou por quem é frequentemente exposto a situações que ameacem a integridade física. A necessidade de que o trauma tenha sido vivenciado com intenso medo, impotência, ou horror também foi retirada, pois atualmente considera-se que os sintomas podem se desenvolver mesmo na ausência dessas experiências peritraumáticas. O DSM-5 mantém os sintomas de reexperimentação (Critério B); esquiva / evitação (Critério C); excitabilidade aumentada (Critério E), porém inclui o Critério D relacionado às alterações negativas persistentes em cognições e humor. Além disso, foram criados critérios específicos para o diagnóstico na infância, buscando respeitar as particularidades do desenvolvimento socioemocional nessa fase de vida.

Segundo Karam et al (2014), a incidência de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) na população civil mundial é 1.1% com variação de 0.2-3.8%, e de acordo com Yehuda et al (2015) a incidência de TEPT em militares chega a 19%. O estudo conduzido por Marmar et al (2015) acompanhou militares presentes na Guerra do Vietnã diagnosticados com TEPT, e sugere que 11% dessa população manteve o diagnóstico mesmo 40 anos após a guerra. Essa grande incidência do diagnóstico sugere que o TEPT é uma doença crônica que pode produzir impactos

clínicos e sociais, tais como prejuízos nas atividades laborais (podendo gerar desemprego), comprometimento dos vínculos afetivos e divórcio (KESSLER et al, 2000), uso de álcool e abuso de drogas, alterações somáticas, como aceleração de doença física e dor, distúrbios de sono e suicídio (YEHUDA et al, 2015).

Estudos recentes têm aprofundado o entendimento do impacto da sintomatologia do TEPT nos aspectos cognitivos, emocionais e suas bases neurobiológicas adjacentes a tais alterações. A meta-análise de Scott et al (2015) buscou mapear as alterações cognitivas em sujeitos diagnosticados com TEPT. Nessa pesquisa os autores reuniram 60 estudos, totalizando 4.108 participantes aos quais 1.779 com TEPT, 1.446 controles expostos ao trauma, e 895 controles saudáveis, sem exposição ao trauma. Os resultados indicam que pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático apresentam dificuldades na aprendizagem verbal, redução da velocidade de processamento de informação, déficits na atenção, memória de trabalho e memória episódica verbal. Tais dados permitem inferências sobre a manutenção e reconsolidação da memória traumática, assim como compreender em parte os prejuízos funcionais desses pacientes.

## 1.2 Psicofisiologia do Transtorno de Estresse Pós-Traumático

A literatura sobre os aspectos psicofisiológicos do TEPT é crescente, se estendendo desde os estudos de neuroimagem até pesquisas que buscam investigar a modulação do sistema nervoso autônomo em contextos experimentais. Em uma revisão recente, Yehuda et al (2015) apontam que o TEPT pode ser caracterizado por dois padrões extremos de desregulação emocional: 1) Baixa expressão emocional com estados de distanciamento, despersonalização, desrealização, entorpecimento emocional e analgesia e 2) Elevada expressão emocional com aumento da atividade autonômica, sentimentos de medo, raiva, sobressalto e hipervigilância. Partindo dessa perspectiva, a sintomatologia do TEPT envolveria flutuações entre os estados de reatividade autonômica acentuada e embotamento emocional, aos quais apresentariam circuitos neurais distintos. A revisão realizada por Yehuda et al (2015) também aponta que os pacientes que apresentam expressão emocional reduzida teriam baixa atividade do córtex pré-frontal ventromedial e do cíngulo anterior rostral com aumento da ativação da amígdala em resposta a estímulos emocionais. Em contrapartida, a resposta de hiperestimulação corresponderia a um padrão de

ativação acentuada do córtex pré-frontal medial e regiões do cíngulo anterior rostral com diminuição na atividade da amígdala (YEHUDA ET AL, 2015).

Zoladz & Diamond (2013), encontraram alterações estruturais e funcionais em regiões do cérebro de pacientes com TEPT comparados a controles, incluindo - amígdala, hipocampo, córtex cíngulo e córtex pré-frontal dorsolateral e ventromedial. A meta-análise conduzida por Starck et al (2015), avaliaram a diferença de ativação cerebral para estímulos afetivos controlando pelo tipo de grupo controle utilizado (controles expostos a trauma e não expostos). Ao comparar com controles expostos ao trauma, foram observados padrões de ativação mais acentuados nas regiões dos gânglios basais em sujeitos com TEPT. Além disso, em relação a sujeitos não expostos a situações traumáticas foram observadas maior envolvimento da ínsula anterior direita, precuneos, e dos córtex cíngulo e orbitofrontal. Mudanças na atividade da amígdala e córtex parahipocampal foram distintas em sujeitos com TEPT quando comparados com os grupos controle.

Na meta-análise realizada por Pole (2007), foram examinados estudos que investigaram o funcionamento psicofisiológico em diferentes contextos, tais como em estado de repouso, resposta ao reflexo de sobressalto a um ruído súbito, evocação de memórias traumáticas através de um estímulo padronizado e evocação de memórias traumáticas através de um estímulo personalizado ao trauma de cada participante. Os resultados apontam que pacientes com TEPT quando comparados com grupo controle apresentam aumento da frequência cardíaca e condutância da pele em seus níveis basais. Além disso, quando empregado o paradigma de estimulação com ruído súbito os pacientes apresentam uma alta responsividade do músculo orbicular do olho, da frequência cardíaca e da condutância da pele. Em relação aos paradigmas que usam estímulos padronizados para evocar lembranças do trauma (ou seja, quando todos os participantes eram expostos ao mesmo estímulo) os pacientes apresentam maior aumento que os controles da frequência cardíaca durante a estimulação em relação ao repouso. Quando os sujeitos foram expostos a estímulos personalizados que evocassem lembranças do trauma (ou seja, quando cada paciente foi exposto a lembranças do seu próprio trauma), os pacientes com TEPT apresentam maiores aumentos em relação aos controles não só da frequência cardíaca, como também da condutância da pele e da atividade eletromiográfica dos

músculos frontal e corrugador. Os resultados dessa meta-análise sugerem padrões de atividade distintos do sistema nervoso periférico autônomo e somático de pacientes com TEPT comparados a controles.

Outro parâmetro importante da regulação psicofisiológica, que não foi abordado pela meta-análise de Pole (2007), é a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). A VFC é extraída do eletrocardiograma através de um método não invasivo, que avalia a ação do sistema nervoso autônomo sobre o coração baseado nas variações do intervalo RR entre batimentos consecutivos (TASK FORCE, 1996).

A investigação da influência parassimpática sobre o coração pode ser feita através da análise das flutuações rítmicas do eletrocardiograma associadas com a respiração. Durante a inspiração ocorre diminuição entre os batimentos cardíacos acessados pela medida dos intervalos R-R, e durante a expiração ocorre aumento entre os intervalos desses batimentos. Esse ritmo é chamado de arritmia sinusal respiratória (RSA) e pode ser estudado através de vários parâmetros. A análise espectral de potência da série temporal dos intervalos entre os batimentos cardíacos é frequentemente utilizada para quantificar a arritmia sinusal respiratória. O espectro de potência de curto prazo contém dois componentes principais, um de alta frequência (0,15-0,40 Hz) e outro de baixa frequência (0,01-0,15 Hz), que refletem respectivamente o tônus vagal cardíaco e uma mistura de influências vagal e simpática. Outra forma de mensurar a arritmia sinusal respiratória é através do cálculo da raiz quadrada da média da soma dos quadrados da diferença entre os sucessivos intervalos entre as ondas R (RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences between R-R intervals). A literatura sugere que os índices de variabilidade de frequência cardíaca de alta frequência e o RMSSD são influenciados preferencialmente pelo sistema parassimpático (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). A VFC, em especial a atividade do ramo parassimpático, tem sido considerada um marcador da capacidade de auto-regulação, engajamento social e flexibilidade psicológica. (SHAFFER ET AL, 2015).

A atividade parassimpática vem sendo amplamente associada com os processos de auto-regulação do organismo frente às demandas ambientais, sendo relacionada aos mecanismos de regulação emocional e comportamentais (PORGES,

1995). De acordo com Porges (1995), a via eferente do nervo vago se origina de dois núcleos que estão relacionados com processos regulatórios distintos. Segundo este autor, uma das vias, considerada filogeneticamente mais antiga, tem origem no núcleo motor dorsal e acredita-se que está relacionada à orientação para estímulos ou ao ambiente, atuando na desaceleração da frequência cardíaca. A outra via, filogeneticamente mais recente, se origina no núcleo ambíguo e influencia estruturas associadas com a emoção e comunicação (tais como, coração, laringe, faringe, esôfago e músculos faciais). Em estado de repouso, a via que se origina no núcleo ambíguo atua como um freio produzindo um sinal rápido e contínuo (também chamado de tônus vagal) para o nodo sinoatrial do coração, que provoca grande variabilidade no intervalo entre os batimentos cardíacos.

A meta-análise de Thayer et al. (2012), sugere que as áreas cerebrais associadas ao controle autonômico, especialmente ao controle vagal, são as regiões do córtex insular, córtex pré-frontal orbitofrontal, amígdala, substância cinzenta periaquedutal e estriado ventral, assim como as regiões dos núcleos motores do tronco cerebral. Observando a convergência e sobreposição das áreas cerebrais relacionadas com cognição e regulação emocional com as do funcionamento do controle vagal, Thayer e Lane (2009) delinearam o Modelo de Integração Neurovisceral. Nesse modelo, a variabilidade da frequência cardíaca, que em estado de repouso expressa o controle vagal através da influência do ramo parassimpático no coração, seria um índice representativo de um conjunto de estruturas neurais integradas envolvidas na cognição, regulação emocional e manejo comportamental frente as demandas do ambiente.

Tais estudos sugerem que padrões de funcionamento e desregulação emocional e/ou comportamental característicos de quadros psicopatológicos podem estar relacionados à atividade cardíaca vagal deficitária, e conseqüentemente em uma baixa variabilidade da frequência cardíaca. Nesse contexto, Beauchaine et al, (2015) propõe que as alterações patológicas no funcionamento da VFC podem ser um biomarcador transdiagnóstico de psicopatologia. Diversos estudos recentes vêm confirmando essa hipótese indicando um padrão de disfunção autonômica devido ao aumento da atividade do sistema autonômico simpático e / ou redução do parassimpático demonstrada pela baixa VFC, em uma variedade de distúrbios

psiquiátricos e fisiológicos, incluindo a Transtorno de Depressão Maior (para revisão ver Kemp et al., 2010), Transtornos de Ansiedade (Miu et al., 2009), insônia (BONNET, 2012), Epilepsia (para revisão ver LOTUFO ET AL, 2012), Enxaqueca (para revisão ver KOENIG ET AL, 2015), Esquizofrenia (para revisão ver CLAMOR ET AL, 2016), Dependência do Álcool (para revisão ver QUINTANA, 2013), Transtorno Bipolar (HENRY ET AL, 2010), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (para revisão ver RASH & AGUIRRE-CAMACHO, 2012), Transtorno de Conduta (BEAUCHAINE ET AL., 2001), Autismo (PATRIQUIN et al, 2014), degeneração do corpo caloso (DE WIED ET AL, 2012), Transtorno de Pânico (MCCRATY ET AL, 2001), traços de hostilidades (SLOAN, 1994), Transtornos Alimentares (Anorexia Nervosa) (para revisão ver MAZURAK ET al, 2010), Síndrome do Intestino Irritável (para revisão ver MAZURAK ET AL, 2012), e até com os níveis de poluição do ar (para revisão ver PIETERS ET AL, 2013) e desajustes no crescimento/desenvolvimento infantil (para revisão ver FIELD & DIEGO, 2008).

Dentro da presente literatura, o estudo de Alvarez et al (2015) destaca-se por avaliar tanto o funcionamento da VFC em diferentes transtornos psiquiátricos quanto o efeito da medicação na VFC. Os autores encontraram índices de VFC em repouso reduzidos em todos os transtornos psiquiátricos estudados: Transtornos de Ansiedade, Transtornos de Humor, Transtornos Relacionados a Uso de Substâncias e Transtornos Psicóticos. Além disso, observaram que a redução da VFC permanece significativa mesmo controlando pelos efeitos da medicação (antidepressivos e antipsicóticos).

O estudo conduzido por Chalmers et al (2014) realizou uma meta-análise com o objetivo de mapear o funcionamento da VFC em repouso em diferentes transtornos de ansiedade. Em seus resultados, o estudo aponta que sujeitos diagnosticados com Transtorno de Pânico, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Ansiedade Social e TEPT apresentaram a VFC, especialmente os parâmetros relacionados à atividade parassimpática, reduzidos em comparação aos controles.

Nagpal, Gleichauf e Ginsberg (2013) realizaram uma meta-análise incluindo 19 estudos direcionados especificamente ao funcionamento da VFC no TEPT. Os resultados desse estudo sugerem uma diminuição nos parâmetros relacionados à atividade parassimpática em pacientes com TEPT em relação a controles. Além disso,



os autores também indicam que sujeitos com TEPT teriam um balanço simpato-vagal mais alto (ou seja, maior atividade simpática e menor atividade parassimática). Posteriormente, Sammito et al (2015) realizaram uma revisão sistemática sobre a variabilidade da frequência cardíaca no TEPT, e em seus resultados sugerem que na maioria dos estudos encontrados (9 estudos) existe uma significativa redução da VFC nos pacientes com TEPT.

Embora as meta-análises (Chalmers et al (2014); Nagpal, Gleichauf e Ginsberg (2013) e a revisão anterior (Sammito et al (2015)) tenham produzido informações valiosas sobre o funcionamento da VFC no TEPT, elas não examinaram esse funcionamento em uma ampla gama de domínios (ex: modulação decorrente de intervenções ou tarefas experimentais), restringindo as informações ao funcionamento em repouso, e portanto, fornecendo uma visão limitada do padrão de funcionamento psicofisiológico no TEPT em estado de repouso. Dessa forma, se faz necessário um estudo mais abrangente que possa mapear a possível modulação da VFC no TEPT em diferentes perspectivas e contextos. Além disso, devido a heterogeneidade nos padrões de aferição da VFC e controle experimental utilizados, se faz de extrema relevância investigar se os achados podem ser modulados pela qualidade metodológica dos estudos realizados.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral do presente estudo visa investigar o impacto do Transtorno de Estresse Pós-Traumático na variabilidade da frequência cardíaca através de revisões sistemáticas e meta-análises. Os objetivos específicos são: 1) Avaliar se há diferenças de variabilidade da frequência cardíaca em repouso entre sujeitos diagnosticados com TEPT e grupo controle; 2) Mapear os principais paradigmas experimentais utilizados e seus efeitos na modulação da VFC no TEPT; 3) Investigar se a variabilidade da frequência cardíaca seria um biomarcador de gravidade no TEPT; 4) Verificar se a VFC peritraumática pode prever o desenvolvimento de TEPT; 5) Avaliar se o traço de variabilidade da frequência cardíaca seria um preditor da resposta a uma intervenção; 6) Verificar se a intervenção na variabilidade da frequência cardíaca diminui a gravidade dos sintomas de TEPT; 7) Averiguar se a intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica modulam o funcionamento da variabilidade da frequência cardíaca.

### **3. HIPÓTESES**

A pesquisa realizada teve como hipótese básica a existência de uma relação intrínseca entre o TEPT e o funcionamento da variabilidade da frequência cardíaca . Dessa forma, espera-se que: 1) Em relação ao grupo controle, pacientes com TEPT apresentam variabilidade da frequência cardíaca comprometida em repouso; 2) Haja uma heterogeneidade nos paradigmas utilizados para avaliar a modulação da variabilidade da frequência cardíaca no TEPT, e esse fator dificulte a comparação entre os estudos; 3) A variabilidade da frequência cardíaca seja um biomarcador de gravidade nos pacientes com TEPT; 4) Baixa variabilidade da frequência cardíaca peritraumática seja preditora de desenvolvimento de TEPT; 5) Pacientes com traços de VFC muito baixo apresentem uma menor eficácia da resposta a uma intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica; 6) Tratamentos com intervenção na variabilidade da frequência cardíaca sejam eficazes no tratamento dos sintomas de TEPT e 7) A intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica melhore (aumente) o funcionamento da variabilidade da frequência cardíaca.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Protocolo e Registro**

O presente estudo utilizou Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (LIBERATI ET AL, 2009) que foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores, metodólogos, médicos, editores e consumidores com o intuito de aumentar a qualidade das revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados e também dos estudos não randomizados. O PRISMA apresenta um checklist de 27 itens que são considerados como essenciais para a descrição clara e detalhada da confecção e resultados de uma revisão sistemática e/ou meta-análise. Além disso, orienta o fluxo de informações através das diferentes fases para a realização de uma revisão sistemática.

### **4.2 Processo de Elegibilidade dos Estudos para Revisão Sistemática**

Foram incluídos estudos que apresentassem: 1) sujeitos com Transtorno de Estresse Pós-Traumático com base no DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) ou CID-10 (World Health Organization, 1993) e 2) medidas de variabilidade da frequência cardíaca que são descritas no Task Force (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Nesse âmbito, foram excluídos os artigos que utilizaram pacientes pediátricos e/ou adolescentes, estudos em formato de pôster, dissertação, tese, capítulo de livro ou apresentação em conferência, outros artigos de revisão, estudos teóricos e trabalhos que não foram redigidos na língua inglesa ou portuguesa.

### **4.3 Fontes de Informação**

A identificação e seleção dos estudos respeitaram as recomendações estabelecidas pela Cochrane Collaboration (HIGGINS et al, 2008). A coleta de dados ocorreu até agosto de 2014, sendo utilizadas as bases de dados eletrônicas: ISI Web of Science, PubMed, Psycinfo and PILOTS.

#### 4.4 Busca

Foram utilizadas a combinação das seguintes palavras-chave (PTSD OR "stress disorder\*") e ("heart rate variability" OR "vagal tone" OR vagus OR "parasympathetic\*" OR "respiratory sinus arrhythmia" OR HRV OR RSA) nas bases Isi Web Of Knowledge, Pubmed, Pilots e Psychoinfo.

#### 4.5 Procedimentos de Coleta de Dados

Buscando mapear as características e a produção científica desse campo de conhecimento, inicialmente foram investigadas a procedência geográfica dos estudos, período de publicação, os desenhos e paradigmas experimentais utilizados e as medidas de VFC estudadas.

Além dos procedimentos descritos, foi realizada uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. A análise da qualidade metodológica dos estudos teve como base os critérios adotados por Tak et al (2009), que foram adaptados para a presente pesquisa. Os critérios utilizados foram: a) seleção adequada dos participantes; b) métodos de quantificação da variabilidade da frequência cardíaca; c) controle adequado das variáveis confundidoras. Dessa forma, tendo como base os referidos critérios, foram utilizados os seguintes itens no formulário: 1) Se os critérios de diagnóstico foram realizados com base em instrumentos conhecidos e validados; 2) Se os controles foram recrutados a partir da mesma população; 3) Se os participantes foram selecionados com base em critérios de exclusão e inclusão claramente definidos e válidos (uso de medicação, comorbidade psiquiátrica); 4) Se as características do TEPT foram claramente apresentadas (gravidade, tempo de duração do transtorno, tipo de trauma); 5) Se o experimentador estava "cego" sobre a condição em que o sujeito estava alocado; 6) Se os métodos do registro da VFC foram claramente descritos (tempo de registro, correção dos artefatos, software e equipamentos utilizados, postura do participante durante o registro, seleção das bandas de frequência e registro da frequência respiratória); 7) Se os resultados da VFC estão claramente descritos (valores brutos e valores normalizados); 8) Se foram apresentadas as variáveis confundidoras (idade, gênero, escolaridade, massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, depressão e ansiedade); 9) Se as variáveis confundidoras foram ajustadas e controladas na análise. Para cada item foi realizada

a pontuação de 0 (ausente), 1 (incompleto ou ausência de clareza na apresentação dos dados) e 2 (completo). A pontuação dos estudos pode variar de 0 (indicando baixa qualidade do estudo) até o escore máximo de 18 pontos (indicando alta qualidade do estudo).

#### 4.6 Apresentação das Medidas de Sumarização e Métodos de Síntese dos Resultados.

Após a avaliação da qualidade metodológica e para o alcance dos objetivos propostos pelo presente estudo, foram realizadas síntese das evidências disponíveis nos artigos elegidos. Após esse primeiro procedimento, os resultados foram organizados dentro das temáticas selecionadas para cada pergunta do presente estudo e posteriormente realizadas comparações e análises críticas do material produzido afim de avaliação da consistência do material encontrado e generalização dos resultados, bem como conhecer as especificidades e variações de protocolos de tratamento e características clínicas relevantes.

Para cada estudo, as seguintes variáveis foram extraídas: 1) Média e Desvio padrão das medições da VFC para cada grupo; 2) Características demográficas, clínicas e características do tratamento (por exemplo, número de pacientes, idade, sexo, escolaridade, tipo de tratamento e medicação); 3) Desenho do estudo; 4) Tipo de procedimento experimental; 5) Instrumentos para aferição dos sintomas de TEPT e 6) Tipo de procedimento realizado na intervenção. Os dados brutos que não estavam disponíveis nos estudos foram solicitados para os autores de correspondência de cada artigo, na ausência de resposta na primeira tentativa, foram enviados e-mails para os outros autores dos estudos a fim de obter os dados. Caso, não houvesse respostas de nenhum dos autores o estudo não pode ser incluído na análise quantitativa.

Visando avaliar possíveis diferenças da variabilidade da frequência cardíaca em repouso entre sujeitos diagnosticados com TEPT e grupo controle, foram combinadas as diferenças entre as médias da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com TEPT e grupo controle, aferidos através dos parâmetros “High Frequency (HF)” e RMSSD. Tais parâmetros foram escolhidos por serem os mais utilizados na literatura, permitindo a seleção de um quantitativo maior de estudos para análise estatística.

Os gráficos *forest plot* foram construídos de modo que valores negativos indicam médias menores entre os pacientes com TEPT. Modelos de efeitos aleatórios foram utilizados para combinar as diferenças de médias dos estudos através do *d* de Cohen, o qual expressa uma diferença de médias padronizadas (standardized mean difference - SMD). De acordo com Borenstein et al (2009), os tamanhos de efeito (“effect size”) dos resultados das meta-análises podem ser classificados da seguinte forma:

- a) Pequeno: 0,2-0,3.
- b) Médio: 0,5.
- c) Grande: 0,8 ou mais.

No caso de meta-análise de coeficientes de correlação, os valores foram inicialmente transformados em *z* de Fisher. Essa transformação é indicada, pois a variância dos coeficientes de correlação depende fortemente do valor do próprio coeficiente. No caso do *z* de Fisher, essa dependência não existe (BORESTEIN ET AL, 2009).

Para essas transformações, utilizamos os seguintes algoritmos:

$$z = 0.5 \times \ln\left(\frac{1 + r}{1 - r}\right)$$

$$V_z = \frac{1}{n - 3}$$

$$SE_z = \sqrt{V_z}$$

Para retornarmos aos valores originais dos coeficientes de correlação, fizemos uso do seguinte algoritmo:

$$r = \frac{e^{2z} - 1}{e^{2z} + 1}$$

A heterogeneidade entre os resultados dos estudos foi quantificada através da estatística  $I^2$  e sua significância estatística através do teste qui-quadrado para heterogeneidade. Além disso, análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar o impacto de estudos com resultados discrepantes sobre as medidas combinadas. Também foram utilizados modelos de meta-regressão para avaliar o papel da qualidade metodológica dos estudos sobre a heterogeneidade. Todas as análises foram feitas utilizando-se o programa Stata 12 (STATA CORP LP, 2005).



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Seleção de Estudos

A busca contemplou os artigos publicados até 01 de agosto de 2014. Com o uso das palavras-chave em cada base, foram encontrados 214 estudos na base ISI WEB OF KNOWLEDGE, 98 na base PUBMED, 124 na base PSYCHOINFO e 139 na base PILOTS. Com as publicações obtidas nos quatro bases de dados, e através das referências cruzadas (análise de duplicatas), 407 publicações foram identificadas ao todo.

Pela leitura do título e resumo desses trabalhos foram excluídos 339 estudos, sendo que 56 artigos eram estudos de revisão, 31 se referiam a estudos teóricos, 5 capítulos de livro, 32 correspondiam a teses ou dissertações, 20 eram estudos com animais, 28 estavam em outros idiomas que não eram o inglês ou português, 17 estudos não mediram VFC, 5 estudos não utilizaram os critérios do Task Force, 100 artigos apresentavam estudos com sujeitos sem diagnósticos de TEPT, 10 estudos se referiam a patentes, 13 estudos eram posters, 7 utilizavam adolescentes diagnosticados com TEPT, 7 estudos utilizavam crianças diagnosticadas com TEPT e 8 estudos eram duplicatas que não foram identificadas na primeira triagem.

Dessa forma, após a triagem dos estudos pelo título e abstract 68 artigos foram selecionados para avaliação do texto completo, por apresentarem a associação desejada. A leitura do texto completo possibilitou a exclusão de 18 estudos que não se enquadravam dentro dos critérios empregados, aos quais 7 estudos foram excluídos por não mediram HRV de acordo com o Task Force ou não explicaram a medida utilizada, 3 eram de revisão, 1 estudo se referia a um trabalho teórico, 1 estudo estava escrito em outro idioma que não era inglês ou português, 1 estudo era pôster, 5 artigos apresentavam amostras com participantes sem diagnóstico de TEPT e 2 estudos eram duplicados.

A revisão sistemática, após as exclusões, ficou composta por 50 artigos que abrangiam pesquisas que pudessem responder as 7 perguntas elaboradas para o presente estudo. O fluxograma do processo de seleção e triagem dos estudos pode ser observado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática.

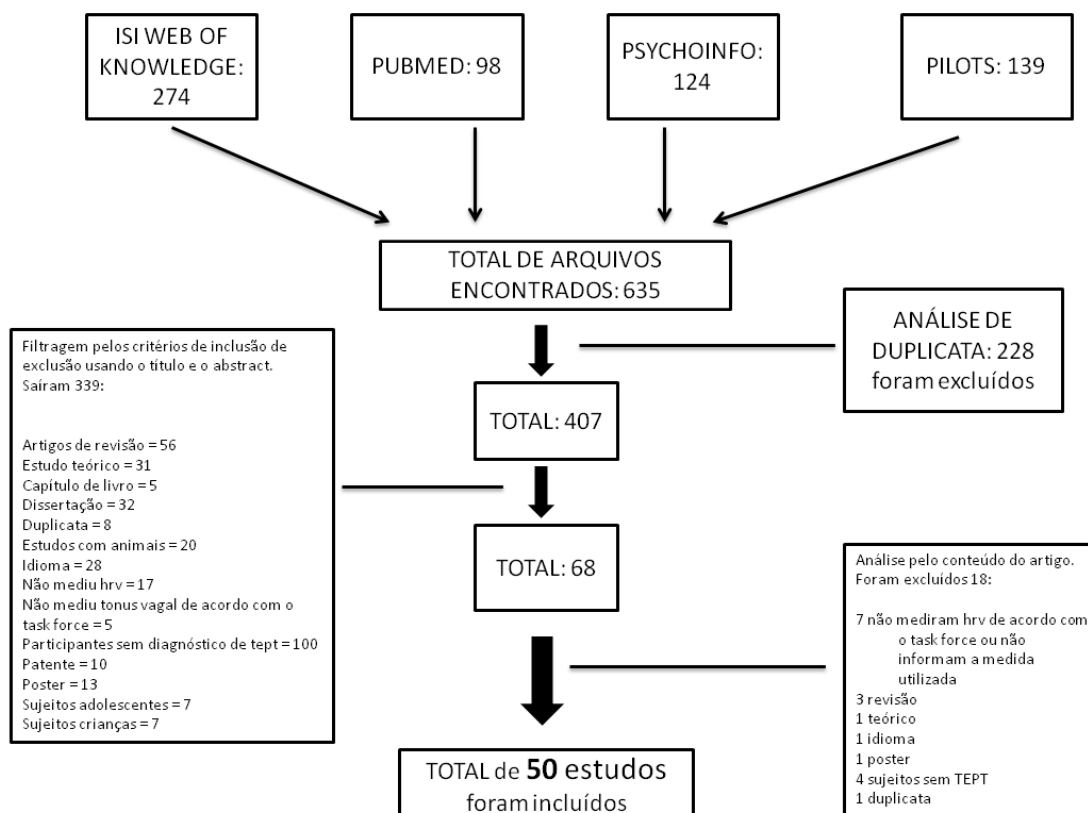


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática.

## 5.2 Características dos Estudos

Ao mapearmos o período de produção desse campo de conhecimento foi possível observar que os primeiros estudos tiveram início no final da década de 90 (apenas 3% dos estudos encontrados), sendo que no período entre 2001 até 2010 houve um aumento da produção desse tema (42%) com acentuado crescimento de produção na última década, que apesar de ainda estar na metade já ultrapassa o número de publicações da década anterior (55%).

Ao mapearmos a origem dessa produção quanto a localização geográfica, foi observada uma distribuição de pesquisadores no tema pelos 4 continentes. Entretanto, a análise em termos de percentagem indica que a maior parte dos estudos (cerca de 69%) são oriundos da América (sendo a América do Norte com 62%), já os

outros continentes como Ásia (15%), Europa (12%) e Oceania (4%) apresentam poucos estudos publicados até o período das buscas realizadas nesse estudo.

A análise do perfil dos desenhos metodológico dos estudos indica que a maior prevalência é de estudos transversais (65,21%), com baixa quantidade de estudos prospectivos (6,52%) e destinados a intervenção (28,26%). Em relação aos estudos transversais, 27 estudos (54%) realizaram coleta da VFC em repouso, dentre os quais 18 estudos (36%) estudos também realizaram algum teste experimental além do registro em repouso.

A análise da qualidade metodológica avaliada de acordo com o instrumento adaptado de Tak et al (2009), foi empregada em todos os estudos encontrados e que estavam de acordo com os critérios de inclusão. Os resultados indicam que as pontuações tiveram uma variação entre 1-14 pontos, com pontuação média de 9,38 e desvio padrão de 2,96.

Em suma, o referido mapeamento nos permite evidenciar a escassez da literatura de estudos voltados para delineamentos prospectivos e de intervenção relacionando o a VFC no TEPT. Além disso, sugere que apesar do tema ser de interesse crescente nas últimas décadas, a produção de conhecimento ainda esta circunscrita a grupos e regiões específicos apresentando uma heterogeneidade na qualidade e rigor utilizado nos delineamentos dos mesmos. As características principais dos estudos podem ser observadas no Quadro 1:

Quadro 1: Características principais dos estudos selecionados.

<b>ESTUDO</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>MEDIDA DE VFC</b>	<b>RESULTADO PRINCIPAL</b>
<b>Agorastos (2013)</b>	7	8	Transversal	RMSSD, SDNN	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Bhatnagar (2013)</b>	8	0	Intervenção	pNN50	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Blechert (2007)</b>	23	32	Transversal	HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.

<b>Chang (2013)</b>	32	192	Transversal	HF, LF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Cohen (1997)</b>	9	9	Transversal	HF, LF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Cohen (1998)</b>	9	9	Transversal	HF, LF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Cohen (2000a)</b>	14	25	Transversal	HF, LF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Cohen (2000b)</b>	16	16	Intervenção	HF	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Elofsson (2008)</b>	13	0	Intervenção	HF,LF	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Fisher (2014)</b>	32	16	Transversal	HF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Ginsberg (2008a)</b>	20	30	Transversal	HRV	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Ginsberg (2008b)</b>	30	20	Transversal	HRV	A VFC foi relacionada com a idade dos participantes.
<b>Ginsberg (2010)</b>	5	5	Intervenção	HF,LF	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Haley (2013)</b>	22	31	Transversal	HF	Sintomas autonômicos foram relacionados com VFC.
<b>Hauschildt (2010)</b>	26	42	Transversal	HF,LF E RMSSD	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Hopper (2006)</b>	59	0	Transversal	HF, LF E RMSSD	Sugere a influência da atividade parassimática na atividade da

					frequência cardíaca elevada no TEPT em repouso.
<b>Hourani (2011)</b>	20	0	Intervenção	SDNN, PNN50	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Jovanovic (2009)</b>	45	33	Transversal	HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Kamkwala (2012)</b>	47	57	Transversal	HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Keary (2009)</b>	20	20	Transversal	HF, LF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Kleim (2010)</b>	31	0	Prospectivo	HF	A VFC não teve valor preditivo para desenvolvimento do TEPT.
<b>Lages (2010)</b>	1	0	Intervenção	HF	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Lakusic (2007)</b>	34	34	Transversal	HF, LF e RMSSD	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Lee (2012)</b>	60	88	Transversal	SDNN, RMSSD	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Mellman (2004)</b>	45	33	Prospectivo	LF/HF	A VFC durante o sono REM teve valor preditivo para desenvolvimento do TEPT.
<b>Minassian (2014)</b>	120	2310	Transversal	RMSSD, HF, LF, SDNN	Baixos valores da VFC foram associados com o diagnóstico de TEPT.
<b>Mitani (2006)</b>	12	10	Intervenção	HF	Aumento da VFC após intervenção.

<b>Moon (2013)</b>	34	27	Transversal	SDNN, RMSSD, LF, HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Nishith (2013)</b>	10	0	Intervenção	LF/HF	Diminuição da VFC após a intervenção.
<b>Norte (2010)</b>	1	0	Intervenção	HF	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Norte (2013)</b>	19	16	Transversal	RMSSD/ HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Sack (2007)</b>	16	0	Intervenção	HF	Intervenção produziu aumento na VFC durante a tarefa.
<b>Sack (2004)</b>	29	0	Transversal	HF, LF	Associação entre VFC em repouso e reatividade autonômica sustentada.
<b>Sack (2008)</b>	10	0	Intervenção	RMSSD	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Sahar (2001)</b>	14	15	Transversal	HF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Schechter (2014)</b>	17	15	Transversal	HF	Frequência cardíaca foi negativamente correlacionada com mudanças na VFC.
<b>Shah (2011)</b>	54	415	Transversal	HF, LF	VFC foi associada com aprendizagem e memória.
<b>Shah (2013)</b>	31	43	Transversal	HF,LF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Shaikh al arab (2012)</b>	7	11	Prospectivo	RMSSD, SDNN, PNN50	A VFC teve valor preditivo para desenvolvimento do TEPT.

<b>Sledjeski (2012)</b>	20	19	Transversal	HF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Slewa-Younan (2012)</b>	12	23	Transversal	HF, LF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Song (2011)</b>	14	10	Transversal	SDNN, RMSSD, LF, HF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Tan (2009)</b>	20	20	Transversal	SDNN	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Tan (2011)</b>	16	12	Intervenção	SDNN	Aumento da VFC após intervenção.
<b>Tucker (2012)</b>	13	32	Transversal	HF, LF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Volchan (2011)</b>	18	15	Transversal	RMSSD	Relação entre VFC e imobilidade tônica.
<b>Wahbeh (2013)</b>	57	29	Transversal	HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Woodward (2008)</b>	33	26	Transversal	HF	Baixos valores de VFC em sujeitos no TEPT em repouso.
<b>Woodward (2009)</b>	40	37	Transversal	HF	Ausência de diferença da VFC entre TEPT e controles.
<b>Zucker (2009)</b>	38	0	Intervenção	SDNN	Aumento da VFC após intervenção.

### 5.3 Síntese de Resultados

Para a condução das análises e elaboração da síntese dos resultados, os estudos foram alocados dentro das objetivos a serem respondidos pelo presente

estudo: 1) Avaliar se haveria diferença entre a VFC em repouso de pacientes e controles; 2) Verificar se há modulação da VFC nos principais paradigmas experimentais utilizados na literatura do TEPT; 3) Investigar se o tônus vagal seria um biomarcador de gravidade no TEPT; 4) Avaliar se a alteração do tônus vagal peritraumático prediz o desenvolvimento de TEPT; 5) Investigar se a variabilidade da frequência cardíaca em repouso seria preditora da resposta a uma intervenção; 6) Verificar se a intervenção no tônus vagal diminui a gravidade dos sintomas de TEPT; 7) Avaliar se a intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica modulam o funcionamento do tônus vagal.

### 5.3.1 Comparação entre Pacientes com TEPT e Grupo Controle em Relação à VFC em Estado de Repouso.

Dentro do banco de artigos, elaborado a partir das buscas nas bases de dados, apenas 21 estudos puderam ser incorporados na meta-análise, tendo em vista a ausência de dados brutos (média e desvio padrão do índice de VFC utilizado) descritos nos artigos. Cabe ressaltar, que os estudos que não forneciam tais informações tiveram seus autores contatados via e-mail informando a natureza do estudo a ser realizada e solicitando os dados supracitados.

Tendo em vista a pluralidade de índices utilizados para mensurar a VFC, para a meta-análise e meta-regressão foram utilizados apenas os índices mais comumente usados para representar a atividade da variabilidade da frequência cardíaca (HF e RMSSD), aos quais seria possível encontrar um maior quantitativo de estudos para a realização das análises estatísticas.

Ao se comparar pacientes e controles em relação ao HF em repouso, a medida combinada (diferença padronizada de médias - DPM) mostrou que a média do HF foi menor entre os pacientes (ver Figura 2). A DPM de - 0,74 aponta para uma magnitude de efeito (*effect size*) de médio para alto, que alcançou significância estatística ( $p=0,001$ ). A estatística  $I^2$  mostrou uma elevada heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=89\%$ ). Embora o gráfico da meta-regressão sugira que o DPM aumente com o escore de qualidade metodológica dos estudos, esse achado não foi estatisticamente significativo (coeficiente de meta-regressão=0,17;  $p=0,36$ ) (ver Figura 3). A



observação do *forest plot* mostrou que os estudos de Slewa-Younan e de Moon mostraram valores muito discrepantes. A sua retirada reduziu o DPM de - 0,74 para - 0,33, reduzindo-se o  $I^2$  de 89% para 40%.

Figura 2: Gráfico forest plot representativo da comparação do parâmetro HF entre pacientes com TEPT e controles em repouso.

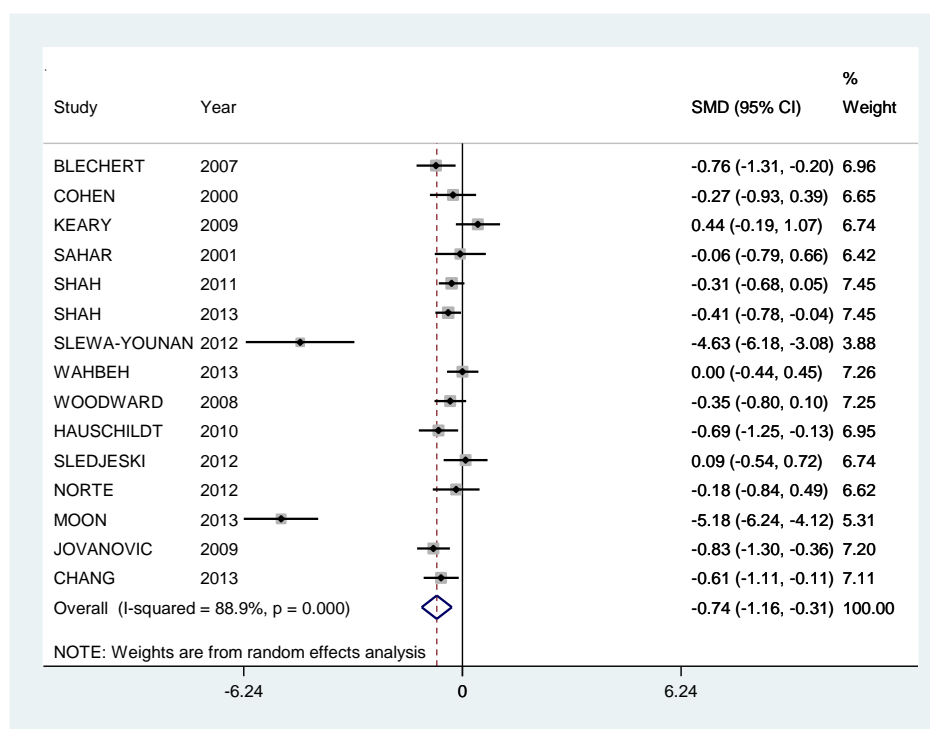
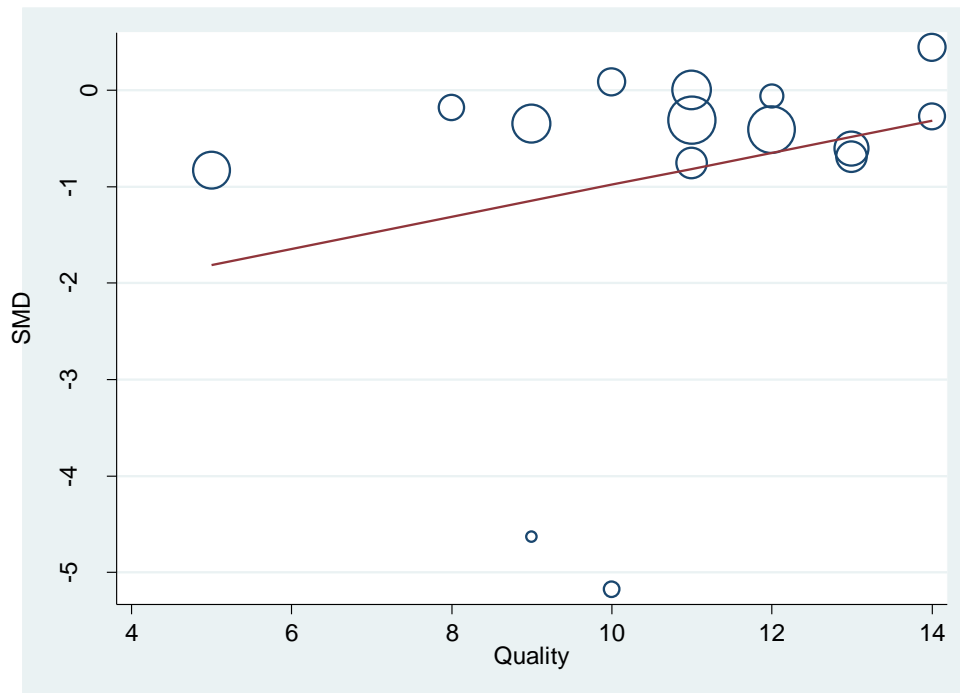


Figura 3: Gráfico da meta-regressão representativo da análise entre a diferença padronizada de médias do parâmetro HF com o índice de qualidade metodológica.



Ao analisarmos as diferenças entre os grupos em relação ao RMSSD basal, assim como foi observado para os dados com HF, a DMP também mostra que as médias foram menores no grupo de pacientes com TEPT (DMP =-0,94,  $p=0,03$ ) (ver Figura 4). Os achados da meta-análise para esse parâmetro de variabilidade também foram heterogêneos ( $I^2=91\%$ ). A qualidade metodológica dos estudos não explicou a heterogeneidade entre seus achados (coeficiente de meta-regressão= -0,04;  $p=0,88$ ) (figura 5). O estudo de Moon novamente apresentou uma diferença de médias maior do que a observada pelos outros estudos, e foi conduzida uma nova análise de sensibilidade através da sua retirada. A DMP caiu de -0,94 para -0,45 ( $p=0,01$ ) e a heterogeneidade caiu de 91% para 39%.

Figura 4: Gráfico forest plot representativo da comparação do parâmetro RMSSD entre pacientes com TEPT e controles em repouso.

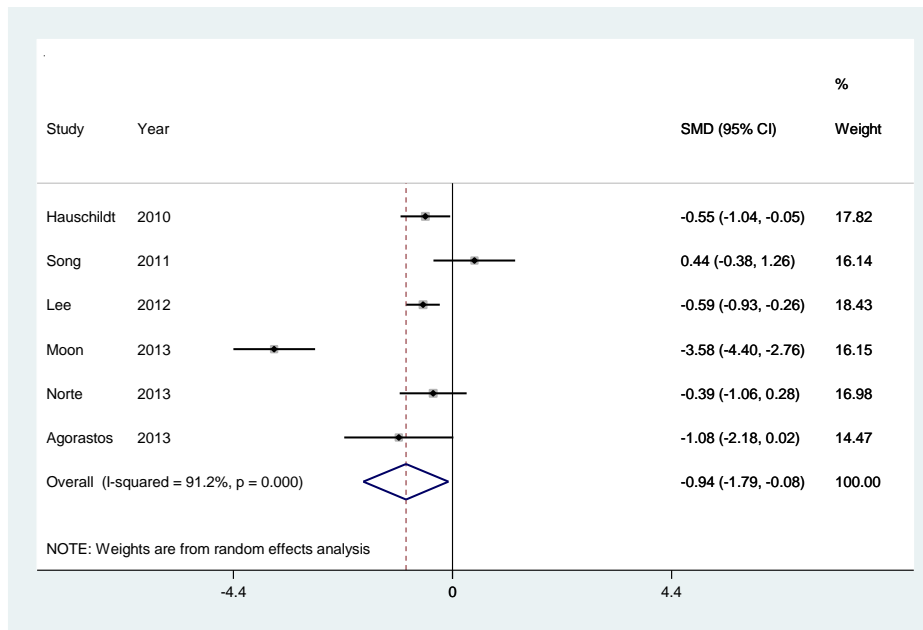
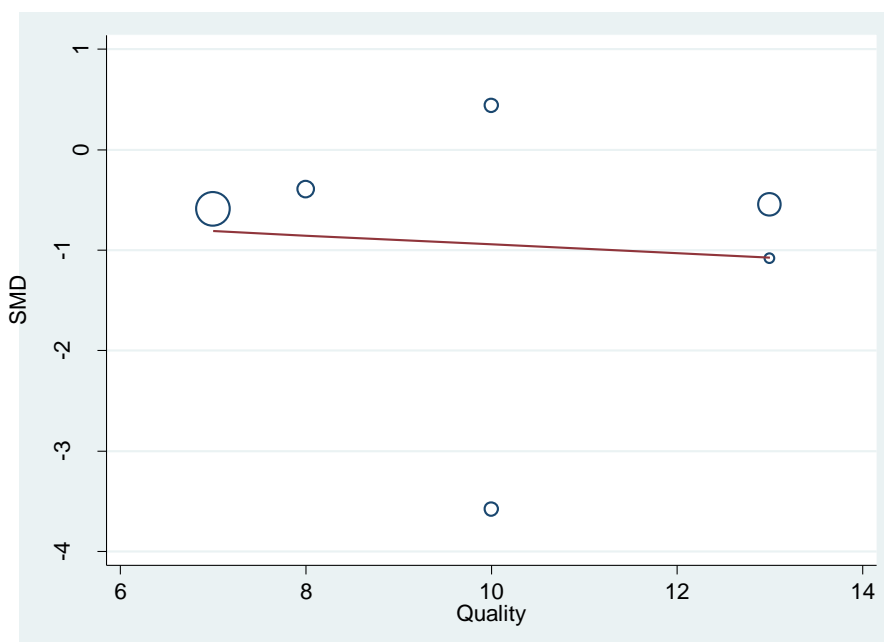


Figura 5: Gráfico da meta-regressão representativo da análise entre a diferença padronizada de médias do parâmetro RMSSD com o índice de qualidade metodológica.



### 5.3.2 Levantamento dos Paradigmas Experimentais Utilizados para Mensuração do VFC no TEPT.

Dentre os estudos selecionados foi possível mapear 12 paradigmas experimentais que investigaram a modulação da VFC. Tais paradigmas podem ser divididos entre os que utilizam evocação de pistas relacionadas ao trauma (solicitar ao paciente para falar sobre o trauma, exposição a vídeos ou fotografias e escuta da história traumática através de roteiro dirigido com e sem indução explícita de imagética), e estudos que não utilizaram pistas relacionadas ao trauma, tais como: modelos de condicionamento (pavlovian eyesblink conditioning), paradigmas de reflexo de sobressalto (startle e dark-enhanced startle task) e tarefas que modulam a resposta de estresse, tais como testes de aritmética, teste de memória, ameaça de shock e realização de discursos (trier social stress task).

Dentre os estudos que avaliaram a modulação da VFC enquanto os pacientes narravam o trauma, os resultados foram heterogêneos. Enquanto alguns estudos apontam ausência de modulação nos pacientes com TEPT durante a narrativa do trauma (Cohen et al, 2000; 1998; Tucker et al ,2012), o estudo de Keary et al(2009) indica diminuição durante a tarefa. Além disso, o estudo de Sledjeski et al (2012) apesar de ter realizado esse paradigma com sujeitos diagnosticados com TEPT, não realizou uma análise em separado desse grupo, de modo que seus resultados estão imiscuídos com de pacientes com outros diagnósticos, dificultando a compreensão da modulação nos pacientes com TEPT em separado.

Em relação a exposição a vídeos (Hauschild et al, 2010) e imagens relacionados ao trauma (Roberts et al,2012), ambos os estudos não indicaram modulação significativa da VFC. Entretanto, a utilização de paradigmas que utilizam a escuta da lembrança traumática (script driven) os resultados sugerem diminuição da VFC, aos quais após a intervenção da psicoterapia (EMDR) houve aumento nos níveis de VFC durante a escuta (Sack et al, 2007; 2008). Além disso, a diminuição da VFC durante a escuta da história 2 semanas após o trauma foi utilizada como um possível preditor para o desenvolvimento do TEPT, porém não foram encontrados resultados significativos (Kleim et al, 2010). Os estudos de Volchan et al (2011) e Norte et al (2013) utilizaram o roteiro dirigido sem a indução explícita de imagética,

tradicionalmente utilizada nesse paradigma, e observaram diminuição da VFC durante a escuta da memória traumática em relação ao repouso pré-tarefa.

Ao analisarmos os estudos que investigaram a VFC em paradigmas que não evocam a lembrança traumática, os estudos de Ginsberg et al (2008a; 2008b) indicaram que a VFC em repouso foi um preditor do aumento da frequência de resposta (eyeblick) ao paradigma de condicionamento pavloviano de piscar os olhos (pavlovian eyesblink conditioning). Ademais, Shah et al (2011) indicaram uma relação positiva entre a VFC e a memória verbal. Já no paradigma de ameaça ao choque elétrico, Blechert et al (2007) não encontrou diferença significativa na VFC entre os grupos durante o teste, assim como Kamkwalala et al (2012) e Woodward et al (2008) também não encontraram modulação da resposta ao utilizar os paradigmas tarefa de reflexo de sobressalto acentuado no escuro (dark-enhanced startle task) e apresentação oral (trier social task) respectivamente. Entretanto, outros trabalhos sugerem a modulação da VFC em paradigmas que não evocam diretamente a lembrança da memória traumática, tais como o estudo de Jovanovic et al (2009) que indicou um aumento após o reflexo de sobressalto (startle), e o estudo de Sahar et al (2001) que também encontrou aumento durante teste de cálculo aritmético. Entretanto, apesar do estudo de Sahar et al (2001) indicar um aumento da VFC durante o paradigma de cálculo aritmético, o estudo de Keary et al (2009) sugere diminuição dos níveis durante essa tarefa. A síntese desses resultados podem ser observados no quadro 2.

Quadro 2: Paradigmas experimentais encontrados nos estudos para modulação da Variabilidade da Frequência Cardíaca em pacientes com TEPT.

TRAUMA RELATED TASKS	TRAUMA RECALL	Cohen(2000) = sm Cohen(1998) = sm Tucker(2012) = sm Keary(2009) = - Sledjeski(2012) = i
	EMOTIONAL MOVIES	Hauschild(2010) = sm
	SCRIPT DRIVEN	Sack(2007) = - Sack(2008) = - Kleim(2010). = -
	SCRIPT DRIVEN NO IMAGERY	Volchan(2011) = - Norte(2013) = -
	AFFECTIVE PICTURES	Roberts(2012) = sm
NON TRAUMA RELATED TASKS	THREAT OF SHOCK	Blechert(2007) = sm
	PAVLOVIAN EYESBLINK CONDITIONING	Ginsberg(2008a) = + Ginsberg(2008b) = +
	STARTLE	Jovanovic(2009) = +
	DARK-ENHANCED STARTLE TASK	Kamkwala(2012) = sm
	MENTAL ARITHMETIC	Keary(2009) = - Sahar(2001) = +
	MEMORY TASK	Shah(2011) = +
	TRIER SOCIAL STRESS TASK	Woodward(2008) = sm

Siglas: sm = sem modulação; + = aumento da VFC; - = diminuição da VFC i = não foi possível inferir o resultado

Cabe ressaltar que tais resultados devem ser analisados com cautela ao avaliarmos qual paradigma seria o mais potente na modulação da VFC, pois deve-se levar em consideração as inúmeras variáveis que podem influenciar tais resultados, como tempo de exposição ao estímulo, tipo de grupo controle, comorbidades e uso de medicação utilizada pelos pacientes.

### 5.3.3 Relação entre o Tônus Vagal em Repouso e a Gravidade dos Sintomas de TEPT.

Para a realização dessa análise inicialmente foi realizada a leitura dos estudos em busca de resultados aferindo a relação entre sintomas de TEPT e VFC. Durante as leituras também foram realizadas buscas dentro de cada artigo pelos termos

“correlation”, “severity”, “symptoms” levando em consideração o contexto em que tais termos estavam inseridos e se estavam coerentes com os objetivos da presente pesquisa. Foram encontrados 15 estudos que investigaram a relação da sintomatologia do TEPT com a VFC. Tais resultados podem ser observados no quadro 3:

Quadro 3: Resultados referentes a relação entre Variabilidade da Frequência Cardíaca e gravidade dos sintomas de TEPT.

ESTUDO	MEDIDA HRV	INSTRUMENTO DE GRAVIDADE	CONDIÇÃO	RESULTADO
Chang (2013)	HF	PCL-C	baseline	-
Fisher (2014)	HF	CAPS	baseline	ns
Hauschildt (2010)	RMSSD; HF	PDS	Baseline	-
Hopper (2006)	HF/RMSSD	CAPS	baseline	ns
Minassian (2014)	HF	CAPS	baseline	ns
Shaikh al arab (2012)	RMSSD	CAPS	baseline	-
Song (2011)	RMSSD, HF, LF/HF	MMPI-PTSD	baseline	RMSSD = ns; HF= ns; LF/HF = +
Tucker (2012)	HF	CAPS	baseline	ns
Wahbeh (2013)	HF; LF/HF	CAPS, PCL	baseline	ns
Agorastos (2013)	LF/HF.	CAPS	Diurnal activity	+
Sack (2007)	HF	PDS	Script driven	ns
Woodward (2009)	HF	CAPS	sleep	ns

Siglas: ( - )= Correlação negativa; ( + )= Correlação positiva; ns= resultado não significativo

Conforme observado no quadro 3, os resultados apontados pelos estudos indicam resultados discrepantes entre si sobre a relação entre os índices de VFC e os sintomas de gravidade aferidos por parâmetros psicométricos. Novamente cabe ressaltar que a heterogeneidade entre os índices de VFC utilizados, os instrumentos de aferição de gravidade dos sintomas e as condições experimentais em que tais

sujeitos foram expostos podem ser fatores contundentes na modulação dessas respostas.

Para melhor compreender a relação entre a gravidade dos sintomas de TEPT e a VFC em repouso, foram aplicadas transformação z Fisher nos coeficientes de correlação. Essa análise produz a média dos coeficientes de correlação, onde cada coeficiente é transformado no seu correspondente Z de Fisher e em seguida, ponderado pela sua dimensão da amostra correspondente. A partir dos Zs de Fisher ponderados de cada estudo foi então realizada a média ponderada, e em seguida, re-transformado para um coeficiente de correlação médio que representa um índice geral de todos os estudos (Wolf, 1986). A meta-análise das correlações com o HF ( $z=3.24$ ,  $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.001$ ) indicou correlação combinada negativa de  $-0.32$  ( $-0.49$  a  $-0.13$ ) com  $p=0.001$  (ver Figura 6). Em relação a meta-análise utilizando o parâmetro RMSSD ( $z=0.22$ ,  $I^2=43.3\%$ ,  $p=0.823$ ) (ver Figura 7) a correlação combinada não indicou uma relação significativa  $-0.04$  ( $-0.35$  a  $0.28$ ) tendo  $p=0.82$ , onde após a análise de sensibilidade retirando o estudo de Song et al (2011) foram encontrados valores um pouco mais robustos na correlação combinada, porém ainda não significativos  $-0.21$  ( $p=0.17$ ).



Figura 6: Gráfico forest plot representativo da meta-análise da associação entre os sintomas de TEPT e o parâmetro HF em repouso.

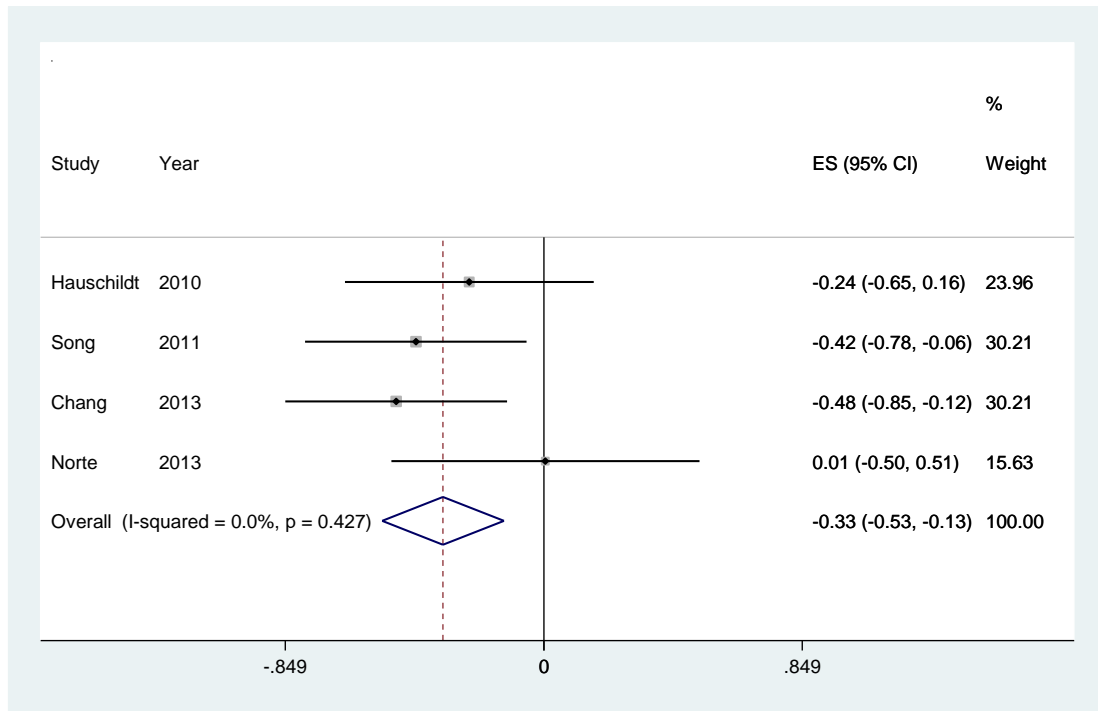
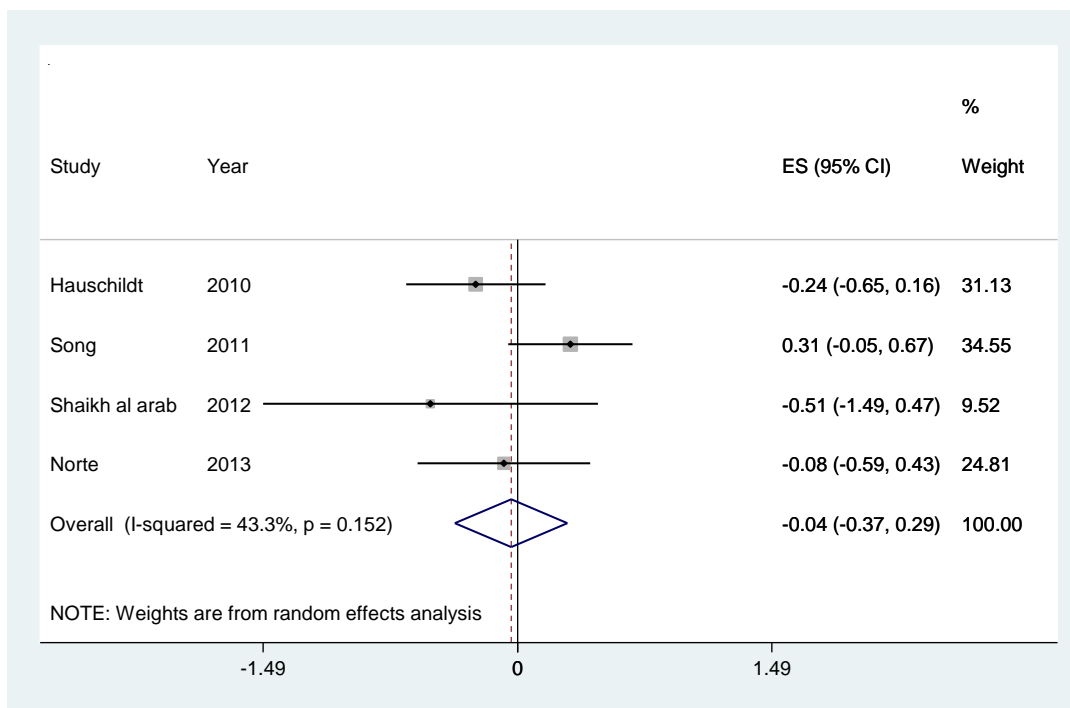


Figura 7: Gráfico forest plot representativo da meta-análise da associação entre os sintomas de TEPT e o parâmetro RMSSD em repouso.



#### 5.3.4 Avaliação da Relação entre a VFC Peritraumática e a Predição Desenvolvimento de TEPT.

Para o mapeamento de estudos que auxiliassem na compreensão da VFC peritraumática como possível preditora de desenvolvimento de TEPT, inicialmente foi realizada uma busca dos artigos com desenhos longitudinais e/ou prospectivos dentro do banco de estudos selecionados pela busca sistemática. Posteriormente, foi realizada a leitura dos estudos em busca de resultados aferindo a relação entre a VFC peritraumática e o desenvolvimento de sintomas de TEPT, sendo que somente três estudos foram localizados. Por fim, foi elaborada a síntese dos principais resultados encontrados.

O estudo realizado por Kleim et al (2010), aferiu VFC (HF) duas semanas após o evento traumático em 158 vítimas de assalto durante o repouso e a escuta da história traumática. Na segunda fase do estudo foi realizada aferição do desenvolvimento de TEPT 6 meses após o evento. Os resultados sugerem que 15,2% do sexo masculino e 28,1% de mulheres foram diagnosticados com TEPT, e o HF basal não foi preditor do diagnóstico.

Shaikh Al Arab et al (2012) investigaram 35 sobreviventes de acidentes automobilísticos no segundo dia após o evento. A VFC foi aferida através da monitorização 24h com uso de Holter. A análise no domínio do tempo (RMSSD) foi utilizada para avaliar a capacidade de predição do desenvolvimento do TEPT 2 e 6 meses depois do evento. Nesse estudo, a VFC em repouso foi uma forte preditora de desenvolvimento de TEPT. Além disso, os sujeitos com diagnóstico de TEPT apresentaram baixo RMSSD basal em relação ao grupo controle.

O terceiro estudo encontrado avaliou se a atividade noradrenergica (LF/HF) durante o sono REM, aferida nas primeiras noites após o evento, seria um preditor do desenvolvimento do transtorno (MELLMAN et al, 2004). Para essa finalidade, os autores selecionaram 19 pessoas que relataram ter vivenciado experiências traumáticas em 1 mês até o estudo. Os participantes foram convidados a realizar um exame de polissonografia e posteriormente foram convocados 2 meses após o registro para aferição de desenvolvimento do TEPT. Os resultados indicam que

elevados índices da atividade simpática durante o sono REM em até 1 mês após o evento foi um forte preditor do desenvolvimento de TEPT. A síntese dos resultados pode ser observada no quadro a seguir:

Quadro 4: Características principais dos estudos prospectivos.

<b>ESTUDO</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>MEDIDA DE VFC</b>	<b>TEMPO APÓS A EXPOSIÇÃO AO EVENTO TRAUMÁTICO (SEMANAS)</b>	<b>RESULTADO</b>
Kleim et al (2010)	158	HF	2	ns
Shaikh Al Arab et al (2012)	35	RMSSD	8 e 24	+
Mellman et al (2004)	19	LF/HF	8	+

Siglas: ( + )= valor preditivo; ns= resultado não significativo.

#### 5.3.5 Avaliação do Traço de VFC como Preditor da Resposta a uma Intervenção.

Não foram encontrados estudos que pudessem responder essa pergunta.

#### 5.3.6 Avaliação da Intervenção no Tônus Vagal como Moduladora da Gravidade dos Sintomas de TEPT.

Atualmente com o desenvolvimento de novas tecnologias é sabido que as possibilidades de modulação dos sistemas psicofisiológicos vêm sendo ampliadas e implementadas de forma crescente no tratamento da saúde mental. Ao investigarmos se a intervenção no tônus vagal diminui a gravidade dos sintomas de TEPT foi realizada a busca de estudos com desenhos que utilizam intervenção (biofeedback, estimulação do nervo vago e etc) e que aferem o traço de VFC antes do tratamento, apresentando como variável de desfecho para eficácia terapêutica a aferição dos

sintomas dos pacientes. Devido ao baixo número de estudos que investigaram a alteração dos sintomas de TEPT através estimulação da variabilidade da frequência cardíaca usando como base o mesmo parâmetro de VFC, não foi possível realizar a meta-análise. Dessa forma, após a seleção dos estudos, foi realizada a síntese descritiva dos estudos que pode ser observada no quadro 5.

Quadro 5: Síntese dos estudos que realizaram intervenção na VFC e aferiram o impacto nos sintomas de TEPT.

ESTUDO	TIPO DE INTERVENÇÃO	INSTRUMENTO PARA AFERIÇÃO DOS SINTOMAS	ÍNDICE DE HRV UTILIZADO	RESULTADO RELACIONADO COM HRV
Ginsberg (2010)	Biofeedback	CAPS	HF	nri
George (2008)	Vagus nerve stimulation	CGI	-	(-)
Zucker (2009)	Biofeedback	PCL-C	SDNN	(-)
Lande (2010)	Biofeedback	PCL-M	-	ns
Tan (2011)	Biofeedback	CAPS; PCL-S	SDNN	(-)
Fourie (2006)	Biofeedback	CAPS	RSA	(-)

Legenda: (+) = aumento dos sintomas após a intervenção ; (-) = diminuição dos sintomas após a intervenção; nri = não realizou essa investigação; ns = não encontrou resultados significativos.

O estudo conduzido por Ginsberg et al (2010), selecionou 10 combatentes americanos (5 diagnosticados com TEPT e 5 sem o diagnóstico) que participaram das guerras no Irã ou Afeganistão. O tratamento contou com o uso de biofeedback para VFC durante 4 semanas tendo uma sessão por semana. Entretanto, apesar do desenho e da intervenção, os autores não investigaram a modulação da gravidade dos sintomas após a intervenção.

A estimulação do nervo vago foi utilizada por George et al (2008) em 2 pacientes diagnosticados com TEPT por 10 semanas após a cirurgia para implantação do eletrodo. Apesar de não ter sido utilizado nenhuma escala que

avaliar os sintomas de TEPT diretamente, os resultados sugerem melhora no Índice Clínico Global (CGI) após o tratamento.

O estudo conduzido por Lande et al (2010) não encontrou resultados significativos na melhora dos sintomas em militares diagnosticados com TEPT ao realizar o treinamento com biofeedback durante 3 semanas. Entretanto, Tan et al (2011) encontraram diminuição nos sintomas de TEPT em 20 veteranos de guerra após o tratamento de 8 semanas com biofeedback. Tais resultados, vão ao encontro com os de Zucker et al (2009) (2006) que também encontraram diminuição dos sintomas após 12 semanas de tratamento, e também Fourie et al (2006) que aplicou o biofeedback durante 7 sessões em um estudo de caso, encontrando diminuição da gravidade dos sintomas de TEPT do paciente.

#### 5.3.7 Avaliação do Efeito da Intervenção Terapêutica na Modulação da VFC.

Tendo em vista a crescente literatura que demonstra a eficácia de intervenções psicoterapêuticas ou farmacológicas no tratamento do TEPT. O presente estudo também buscou investigar se tais intervenções produzem alterações na VFC. Para atingir tal objetivo, foram procurados artigos com desenhos que utilizaram intervenção (psicoterápica ou farmacológica), aos quais o traço de VFC foi utilizado como variável de desfecho e utilizado como possível biomarcador de eficácia terapêutica.

Os resultados apresentam uma heterogeneidade de estratégias terapêuticas utilizadas, tais como tratamento com Terapia Cognitiva Comportamental, Mindfulness, Treinamento de Rápido do Movimento dos Olhos (EMDR), Realidade Virtual, Treino de Relaxamento e também intervenção farmacológica com fluoxetina. Apesar da diversidade de estratégias, observa-se melhora nos índices da VFC após a intervenção em 10 dos 12 trabalhos (cerca de 83%). A síntese dos resultados pode ser observada no quadro 6.

Quadro 6: Síntese dos resultados referentes aos artigos que investigaram a alteração da VFC após a intervenção.

ESTUDO	TIPO DE INTERVENÇÃO	MEDIDA DE HRV UTILIZADA	RESULTADO RELACIONADO COM HRV
Lages (2011)	Terapia Cognitiva Comportamental	HF	(+)
Norte (2011)	Terapia Cognitiva Comportamental	HF	(+)
Nishith (2003)	Terapia Cognitiva Comportamental	LF/HF	(-)
Sack (2008)	EMDR	RMSSD	(+)
Sack (2007)	EMDR	HF	(+)
Cohen (2000)	Fluoxetina	HF	(+)
Elofsson (2008)	EMDR	HF	(+)
Mitani (2006)	Autogenic training	HF	(+)
Hourani (2011)	Realidade virtual	SDNN, pNN50	(+)
Bhatnagar (2013)	Mindfulness training	pNN50	(+)
Andrea (2012)	Terapia não especificada	RSA	ns

Legenda: (+) = aumento do HRV após a intervenção ; (-) = diminuição do HRV após a intervenção; nri = não realizou essa investigação; ns = não encontrou resultados significativos.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Sumário de Evidências

O presente trabalho foi idealizado para mapear a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e o Transtorno de Estresse Pós-traumático em diferentes domínios. Para tal efeito buscou-se responder essa questão a partir de 7 domínios: a) Se pacientes com TEPT apresentam variabilidade da frequência cardíaca comprometida em repouso em relação aos controles; b) Conhecer os principais paradigmas experimentais utilizados para avaliar o tônus vagal cardíaco no TEPT; c) Analisar se o tônus vagal cardíaco pode ser um biomarcador de gravidade nos pacientes com TEPT; d) Se o tônus vagal peritraumático seria um preditor de desenvolvimento de TEPT; d) Mapear estudos que auxiliassem no entendimento se o traço de tônus vagal seria um preditor de eficácia terapêutica; e) Entender se os tratamentos com intervenção no tônus vagal são eficazes no manejo dos sintomas de TEPT; e) Saber se a intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica produz alterações no funcionamento do tônus vagal.

Os resultados encontrados apontam que em relação ao grupo controle, pacientes com TEPT apresentam variabilidade da frequência cardíaca diminuída em repouso. Esse resultado já havia sido sugerido em outros estudos (Nagpal et al (2013); Chalmers et al (2014); Alvarez et al (2015)); entretanto o presente pesquisa encontrou um tamanho de efeito grande porém com menor nível de heterogeneidade em relação ao estudo de Nagpal et al (2013), ao qual encontrou um efeito de 0.592 (Hedge's g) e elevados índices de heterogeneidade (I<sup>2</sup> de 94.9%) para o HF e tamanho de efeito de 0.972 (Hedge's g) e heterogeneidade de I<sup>2</sup> 96.7% para o RMSSD. Além disso, o presente estudo também encontrou um tamanho de efeito superior em relação ao estudo de Chalmers et al (2014), que encontrou tamanho de efeito baixo 0.16 (Hedge's g) para o HF e de 0.15 (Hedge's g) para o RMSSD.

Apesar da existência de meta-análises anteriores que avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com TEPT em repouso, ainda não foram realizadas nesse campo de conhecimento análises mais sensíveis que buscassem compreender se tais resultados poderiam ser modulados pela qualidade dos estudos. Em nossa pesquisa, além de ratificar a literatura apresentada nos estudos anteriores, os resultados aferidos pela meta-regressão controlada pela qualidade metodológica e

análise de sensibilidade, apontam que a diferença entre pacientes com TEPT e controles se mantém mesmo quando tais fatores são considerados.

Ao mapearmos os principais paradigmas experimentais utilizados e seus efeitos, observamos que o roteiro dirigido personalizado é o paradigma que apresentou mais evidências de modulação, sugerindo redução da VFC decorrente da escuta da história do trauma. A investigação da modulação da variabilidade da frequência cardíaca decorrente de estímulos relacionados ou não a pistas do trauma se faz necessária para melhor compreensão dos mecanismos psicofisiológicos subjacentes à manutenção e consolidação da memória traumática. Dentro dos paradigmas que utilizam estímulos estressores, mas não relacionados a história traumática, observa-se heterogeneidade de resultados incluindo aumento, redução ou ausência de modulação da VFC. Tais resultados são de extrema importância para o delineamento de novos estudos que visam investigar os mecanismos psicofisiológicos através de paradigmas experimentais.

A importância de identificar padrões de funcionamento fisiológico maladaptativos relacionados com determinados transtornos e de que modo isso pode implicar na gravidade e manutenção dos sintomas, confere a VFC um possível biomarcador de gravidade e vulnerabilidade ao TEPT. Dentro dos estudos encontrados sobre VFC no TEPT não foram localizados estudos que organizassem a literatura a cerca da relação com a gravidade dos sintomas. Nosso estudo, através da revisão sistemática e meta-análise, reuniu evidências sobre essa possível relação. Em nossos resultados a relação da VFC com a gravidade dos sintomas de TEPT indica uma heterogeneidade da literatura e dos achados dos estudos que pretenderam investigar essa relação, aos quais mesmo com a meta-análise os resultados são discrepantes entre si tendo em vista a relação significativa da gravidade dos sintomas com o HF e ausência desse feito com o RMSSD, sugerindo a necessidade de mais estudos que possam expandir as conclusões e inferências do impacto da gravidade dos sintomas na variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes com TEPT.

O padrão de funcionamento da VFC peritraumática como possível preditor do desenvolvimento do TEPT também apresentou uma literatura contraditória, aos quais inclui resultados favoráveis e desfavoráveis para tal hipótese. Cabe ressaltar, que a busca sistemática encontrou apenas 3 estudos prospectivos avaliando essa interação,



destacando um lapso da literatura. Dessa forma, nossos resultados apontam a necessidade de novos estudos nesse campo, tendo em vista que investigar os mecanismos de vulnerabilidade no desenvolvimento dos transtornos mentais representa um campo amplo de investigações que potencialmente pode fornecer valiosas informações sobre a fisiopatologia do TEPT, assim como possibilitar novas estratégias profiláticas e ajudar a identificar aqueles que precisam de intervenção precoce após eventos traumáticos.

Dentro do campo das intervenções, os resultados indicam que o tratamento com biofeedback pode ser um campo de intervenção promissor tendo em vista as evidências da melhora dos sintomas de TEPT após o tratamento. Tais resultados vão ao encontro da teoria de integração neurovisceral (Thayer & Lane, 2009), que sugere que a VFC pode ser um marcador de psicopatologia por representar um índice, ainda que indireto, da atividade do córtex pré-frontal. Dessa forma, é possível inferir que a estimulação, ainda que indireta da atividade vagal, pode possibilitar a modulação dos mecanismos fisiopatológicos intrínsecos à memória traumática e à manutenção dos sintomas de TEPT.

Poucos estudos foram encontrados que indicassem que a intervenção psicoterapêutica e/ou farmacológica produziria efeitos no funcionamento do tônus vagal cardíaco. Apesar da diversidade de estratégias de intervenção encontradas a maior parte dos estudos sugere aumento do tônus vagal após a intervenção. Tais resultados são consonantes com os resultados de intervenção com biofeedback sugerindo que apesar do uso de estratégias com caminhos distintos, existiria um núcleo fisiopatológico comum que relacionaria o funcionamento da atividade da VFC com os sintomas do TEPT.

Apesar da existência de estudos apontando o funcionamento da VFC em diferentes tipos de intervenção, a busca sistemática de artigos realizada no presente estudo não encontrou pesquisas que pudessem indicar se o traço de tônus vagal seria um preditor da resposta a uma intervenção. Novamente encontra-se uma lacuna da literatura aonde se faz necessária a profusão de estudos, tendo em vista a possibilidade de delineamento de novas estratégias de intervenção terapêuticas e farmacológicas que podem beneficiar aqueles acometidos por situações traumáticas.

## 6.2. Limitações

As principais dificuldades encontradas na realização do presente trabalho inicialmente estiveram concentradas na ausência de informações relacionadas a estatística descritiva (média e desvio padrão) dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca nos estudos encontrados. Isso se configurou em umas das principais barreiras encontradas para a extração dos dados e realização da meta-análise. Para esse fim, todos os autores que caíram nesse critério foram contatados via mail solicitando os dados (o primeiro e o ultimo autor de cada estudo foram contatados em até 3 vezes caso não indicassem recebimento das mensagens anteriores). Entretanto, apesar dessa estratégia não foi possível incluir alguns estudos já que tivemos autores que não responderam, se recusaram a enviar ou informaram que apesar do interesse, sinalizaram a perda dos dados brutos.

Apesar dos critérios de inclusão terem selecionado apenas estudos que utilizaram o Task Force (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996), observou-se a heterogeneidade dos dados apresentados sobre o tônus vagal. Especialmente, o tempo de coleta, as formas de normalização e o modo de registro (ex.: posição do sujeito). Essa heterogeneidade nos procedimentos de registro dificultaram as comparações tendo em vista que a literatura já sugere variações dos resultados com base nesses parâmetros. Sugere-se que novos estudos possam ser realizados e que possam colocar em análise esses fatores.

Alguns fatores a serem considerados quando se avalia os estudos com Transtorno de Estresse Pós-Traumático são a heterogeneidade do tipo de grupo controle (com critério A1 ou na ausência dele) e o tipo de trauma da população estudada. Apesar de ainda não encontrarmos estudos que controlem o efeito da diminuição do tônus vagal por essas variáveis acredita-se que tais elementos devem ser considerados em futuras meta-análises e revisões sistemáticas.

## 7. CONCLUSÃO

A compreensão do funcionamento da variabilidade da frequência cardíaca tem instigado cada vez mais pesquisadores e clínicos a fim de produzir novas ferramentas e estratégias profiláticas no campo da saúde mental. O presente estudo permitiu mapear os diferentes domínios em torno da relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e o Transtorno de Estresse Pós-traumático, assim como oferecer contribuições até o momento não investigadas de forma sistemática na literatura, e apontar lacunas e campos de investigação que precisam ser explorados.

Os resultados encontrados apontam que sujeitos com TEPT apresentam mal funcionamento da VFC em repouso e tais resultados não foram associados com a qualidade metodológica dos estudos. Além disso, esse baixo funcionamento foi relacionado com a gravidade dos sintomas do TEPT, que podem ser potencialmente moduladas por intervenções indiretas na variabilidade da frequência cardíaca, tais como o treinamento com biofeedback. Tais resultados podem futuramente auxiliar na produção de medidas profiláticas ao desenvolvimento do TEPT, tendo em vista que alguns estudos sugerem a capacidade preditiva da VFC no desenvolvimento do TEPT.

Futuros estudos são necessários para aprofundar tais achados e explorar outros campos relevantes para a compreensão do papel da VFC nos sintomas e desenvolvimento do TEPT, tais como a investigação do papel do gênero e idade, realização de análises considerando subgrupos de controles (com trauma e sem trauma) e aferição estatística do impacto dos diferentes paradigmas experimentais na modulação da VFC em contexto laboratorial.

## 9. BIBLIOGRAFIA

AGORASTOS, Agorastos et al. Diminished vagal activity and blunted diurnal variation of heart rate dynamics in posttraumatic stress disorder. **Stress**, v. 16, n. 3, p. 300-310, 2013.

ALVARES, Gail A. et al. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. **J. Psychiatry Neurosci**, 2015.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. Washington, DC: Author, 2013.

BHATNAGAR, Ritu et al. The effects of mindfulness training on post-traumatic stress disorder symptoms and heart rate variability in combat veterans. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 19, n. 11, p. 860-861, 2013.

BEAUCHAINE, Theodore P. et al. Disinhibitory psychopathology in male adolescents: discriminating conduct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder through concurrent assessment of multiple autonomic states. **Journal of abnormal psychology**, v. 110, n. 4, p. 610, 2001.

BEAUCHAINE, Theodore P.; THAYER, Julian F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. **International Journal of Psychophysiology**, v. 98, n. 2, p. 338-350, 2015.

BLECHERT, Jens et al. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. **Psychosomatic Medicine**, v. 69, n. 9, p. 935-943, 2007.

BONNET, Michael H. Heart rate variability measures add a new dimension to the understanding of sleepiness. **Sleep**, v. 35, n. 3, p. 307, 2012.

BORENSTEIN et al. **Introduction to Meta-Analysis**. UK, John Wiley & Sons, Ltd: 2009.

CHALMERS, John A. et al. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, 2014.

CHANG, Hsin-An et al. Decreased cardiac vagal control in drug-naïve patients with posttraumatic stress disorder. **Psychiatry investigation**, v. 10, n. 2, p. 121-130, 2013.

CLAMOR, Annika et al. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. **The British Journal of Psychiatry**, v. 208, n. 1, p. 9-16, 2016.

COHEN, Hagit et al. Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. **Biological Psychiatry**, v. 41, n. 5, p. 627-629, 1997.

COHEN, Hagit et al. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder. **Biological psychiatry**, v. 44, n. 10, p. 1054-1059, 1998.

COHEN, Hagit et al. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. **Psychiatry research**, v. 96, n. 1, p. 1-13, 2000a.

COHEN, H. et al. Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 2, n. 4, p. 296-301, 2000b.

DE WIED, Minet et al. Verbal, facial and autonomic responses to empathy-eliciting film clips by disruptive male adolescents with high versus low callous-unemotional traits. **Journal of abnormal child psychology**, v. 40, n. 2, p. 211-223, 2012.

ELOFSSON, Ulf OE et al. Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 22, n. 4, p. 622-634, 2008.

FIELD, Tiffany; DIEGO, Miguel. Vagal activity, early growth and emotional development. **Infant Behavior and Development**, v. 31, n. 3, p. 361-373, 2008.

FISHER, Aaron J.; WOODWARD, Steven H. Cardiac stability at differing levels of temporal analysis in panic disorder, post-traumatic stress disorder, and healthy controls. **Psychophysiology**, v. 51, n. 1, p. 80-87, 2014.

GINSBERG, Jay P. et al. Disruption of bradycardia associated with discriminative conditioning in combat veterans with PTSD. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 4, n. 3, p. 635, 2008a.

GINSBERG, J. P. et al. Discriminative delay Pavlovian eyeblink conditioning in veterans with and without posttraumatic stress disorder. **Journal of anxiety disorders**, v. 22, n. 5, p. 809-823, 2008b.

GINSBERG, Jay P.; BERRY, Melanie E.; POWELL, Donald A. Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. **Alternative Therapies in Health & Medicine**, v. 16, n. 4, 2010.

HALEY, Robert W. et al. Cholinergic autonomic dysfunction in veterans with Gulf War illness: confirmation in a population-based sample. **JAMA neurology**, v. 70, n. 2, p. 191-200, 2013.

HAUSCHILDT, Marit et al. Heart rate variability in response to affective scenes in posttraumatic stress disorder. **Biological psychology**, v. 88, n. 2, p. 215-222, 2011.

HENRY, Brook L. et al. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 3, p. 168-176, 2010.

HIGGINS, Julian PT et al. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.

HOPPER, James W. et al. Preliminary evidence of parasympathetic influence on basal heart rate in posttraumatic stress disorder. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 60, n. 1, p. 83-90, 2006.

HOURANI, Laurel L. et al. Predeployment stress inoculation training for primary prevention of combat-related stress disorders. **Journal of CyberTherapy & Rehabilitation**, v. 101, 2011.

JOVANOVIC, Tanja et al. Altered resting psychophysiology and startle response in Croatian combat veterans with PTSD. **International Journal of Psychophysiology**, v. 71, n. 3, p. 264-268, 2009.

KAMKWALALA, Asante et al. Dark-enhanced startle responses and heart rate variability in a traumatized civilian sample: putative sex-specific correlates of posttraumatic stress disorder. **Psychosomatic medicine**, v. 74, n. 2, p. 153, 2012.

KARAM, Elie G. et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the world mental health (WMH) surveys. **Depression and anxiety**, v. 31, n. 2, p. 130-142, 2014.

KEARY, Therese A.; HUGHES, Joel W.; PALMIERI, Patrick A. Women with posttraumatic stress disorder have larger decreases in heart rate variability during stress tasks. **International Journal of Psychophysiology**, v. 73, n. 3, p. 257-264, 2009.

KEMP, Andrew H. et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1067-1074, 2010.

KESSLER, R. C. Posttraumatic stress disorder : the burden to the individual and to society. **Journal of Clinical Psychiatry** v. 61, p. 4–12, 2000.

KLEIM, Birgit et al. Sex differences in heart rate responses to script-driven imagery soon after trauma and risk of posttraumatic stress disorder. **Psychosomatic medicine**, v. 72, n. 9, p. 917, 2010.

KOENIG, Julian et al. Vagally mediated heart rate variability in headache patients—a systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia**, p. 0333102415583989, 2015.

KRUG, Etienne G. et al. The world report on violence and health. **The lancet**, v. 360, n. 9339, p. 1083-1088, 2002.

LAGES, Ana Cristina et al. Marcadores neurobiológicos e psicométricos da eficácia da terapia cognitivo-comportamental no transtorno de estresse pós-traumático associado a sintomas dissociativos: relato de caso. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul**, v. 33, n. 1, p. 63-67, 2011.

LAKUSIC, Nenad et al. Characteristics of heart rate variability in war veterans with post-traumatic stress disorder after myocardial infarction. **Military medicine**, v. 172, n. 11, p. 1190-1193, 2007.

LEE, Elizabeth Ann Davis; THEUS, Sue A. Lower heart rate variability associated with military sexual trauma rape and posttraumatic stress disorder. **Biological research for nursing**, v. 14, n. 4, p. 412-418, 2012.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. W-65-W-94, 2009.

LOTUFO, Paulo A. et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 53, n. 2, p. 272-282, 2012.

MARMAR, Charles R. et al. Course of posttraumatic stress disorder 40 years after the Vietnam War: Findings from the National Vietnam Veterans Longitudinal Study. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 9, p. 875-881, 2015.

MAZURAK, Nazar et al. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. **European Eating Disorders Review**, v. 19, n. 2, p. 87-99, 2011.

MAZURAK, Nazar et al. Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, n. 3, p. 206-216, 2012.

MCCRATY, Rollin et al. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. **Biological psychology**, v. 56, n. 2, p. 131-150, 2001.

MELLMAN, Thomas A. et al. Heart rate variability during sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. **Biological Psychiatry**, v. 55, n. 9, p. 953-956, 2004.

MINASSIAN, Arpi et al. Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress. **Psychosomatic medicine**, v. 76, n. 4, p. 292-301, 2014.

MITANI, Satoko et al. Effect of autogenic training on cardiac autonomic nervous activity in high-risk fire service workers for posttraumatic stress disorder. **Journal of psychosomatic research**, v. 60, n. 5, p. 439-444, 2006.

MIU, Andrei C.; HEILMAN, Renata M.; MICLEA, Mircea. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. **Autonomic Neuroscience**, v. 145, n. 1, p. 99-103, 2009.

MOON, Eunok et al. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 11, n. 3, p. 137-143, 2013.

NAGPAL, M. L.; GLEICHAUF, K.; GINSBERG, J. P. Meta-analysis of heart rate variability as a psychophysiological indicator of posttraumatic stress disorder. **J Trauma Treat**, v. 3, n. 182, p. 2167-2222.1000182, 2013.

NISHITH, Pallavi et al. Effect of cognitive behavioral therapy on heart rate variability during REM sleep in female rape victims with PTSD. **Journal of Traumatic Stress**, v. 16, n. 3, p. 247-250, 2003.



NORTE, Carlos Eduardo et al. Impacto da terapia cognitivo-comportamental nos fatores neurobiológicos relacionados à resiliência. **Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo)**, p. 43-45, 2011.

NORTE, Carlos Eduardo et al. They know their trauma by heart: an assessment of psychophysiological failure to recover in PTSD. **Journal of affective disorders**, v. 150, n. 1, p. 136-141, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE **Classificação De Transtornos Mentais e De Comportamentos Da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS) Violência y salud: resolución no XIX. Washington: 1994.

PATRIQUIN, Michelle A. et al. Respiratory sinus arrhythmia: A marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. **Developmental Psychobiology**, v. 55, n. 2, p. 101-112, 2013.

PIETERS, Nicky et al. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. **Heart**, v. 98, n. 15, p. 1127-1135, 2012.

POLE, N. The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. **Psychol.Bull.**, v. 133, n. 5, p. 725-746, Sept. 2007.

PORGES, S. W. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. **Psychophysiology**, v. 32, n. 4, p. 301-318, July 1995.

QUINTANA, Daniel S. et al. A Meta-Analysis on the Impact of Alcohol Dependence on Short-Term Resting-State Heart Rate Variability: Implications for Cardiovascular Risk. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 37, n. s1, p. E23-E29, 2013.

RASH, Joshua A.; AGUIRRE-CAMACHO, Aldo. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 4, n. 4, p. 167-177, 2012.

SACK, Martin; HOPPER, James W.; LAMPRECHT, Friedhelm. Low respiratory sinus arrhythmia and prolonged psychophysiological arousal in posttraumatic stress

disorder: heart rate dynamics and individual differences in arousal regulation. **Biological Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 284-290, 2004.

SACK, Martin; LEMPA, Wolfgang; LAMPRECHT, Friedhelm. Assessment of psychophysiological stress reactions during a traumatic reminder in patients treated with EMDR. **Journal of EMDR Practice and Research**, v. 1, n. 1, p. 15-23, 2007.

SACK, Martin et al. Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)—Results of a preliminary investigation. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 22, n. 7, p. 1264-1271, 2008.

SAHAR, Tali; SHALEV, Arieh Y.; PORGES, Stephen W. Vagal modulation of responses to mental challenge in posttraumatic stress disorder. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 7, p. 637-643, 2001.

SAMMITO S, THIELMANN B, ZIMMERMANN P, BÖCKELMANN I. Influence of post-traumatic stress disorder on heart rate variability as marker of the autonomic nervous system - a systematic review. **Fortschr Neurol Psychiatr**. 83(1):30-7, 2015.

SCHECHTER, DANIEL S., et al. "Autonomic functioning in mothers with interpersonal violence-related posttraumatic stress disorder in response to separation–reunion." **Developmental psychobiology**, 56.4, 748-760, 2014.

SCOTT, J. Cobb et al. A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. **Psychological Bulletin**, v. 141, n. 1, p. 105, 2015.

SHAH, Amit J. et al. Is heart rate variability related to memory performance in middle aged men?. **Psychosomatic medicine**, v. 73, n. 6, p. 475, 2011.

SHAH, Amit J. et al. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 11, p. 1103-1110, 2013.

SHAFFER, Fred; MCCRATY, Rollin; ZERR, Christopher L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in psychology**, v. 5, 2014.

SHAIKH AL ARAB, Abeer et al. Temporal analysis of heart rate variability as a predictor of post traumatic stress disorder in road traffic accidents survivors. **Journal of psychiatric research**, v. 46, n. 6, p. 790-796, 2012.

SLEDJESKI, Eve M.; DELAHANTY, Douglas L. Prior peritraumatic dissociative experiences affect autonomic reactivity during trauma recall. **Journal of Trauma & Dissociation**, v. 13, n. 1, p. 32-50, 2012.

SLEWA-YOUNAN, Shameran et al. Measures of psychophysiological arousal among resettled traumatized Iraqi refugees seeking psychological treatment. **Journal of traumatic stress**, v. 25, n. 3, p. 348-352, 2012.

SLOAN, Richard P. et al. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. **The American journal of cardiology**, v. 74, n. 3, p. 298-300, 1994.

SONG, Byoung-A. et al. Post-traumatic stress disorder, depression, and heart-rate variability among North Korean defectors. **Psychiatry investigation**, v. 8, n. 4, p. 297-304, 2011.

STARK, E. A. et al. Post-traumatic stress influences the brain even in the absence of symptoms: A systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 56, p. 207-221, 2015.

STATA CORP LP. **Stata Statistical Software Release 9**. Stata Press Publication, 2005.

TAK, Lineke M. et al. As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. **Biological psychology**, v. 82, n. 2, p. 101-110, 2009.

TAN, Gabriel et al. Associations among pain, PTSD, mTBI, and heart rate variability in veterans of Operation Enduring and Iraqi Freedom: a pilot study. **Pain medicine**, v. 10, n. 7, p. 1237-1245, 2009.

TAN, Gabriel et al. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. **Applied Psychophysiology and Biofeedback**, v. 36, n. 1, p. 27-35, 2011.

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. **Circulation**, v. 93, p. 1043-1065, 1996.

THAYER, Julian F.; LANE, Richard D. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 2, p. 81-88, 2009.

THAYER, Julian F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 2, p. 747-756, 2012.

TUCKER, Phebe et al. Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. **Psychosomatic medicine**, v. 74, n. 2, p. 160-168, 2012.

VOLCHAN, Eliane et al. Is there tonic immobility in humans? Biological evidence from victims of traumatic stress. **Biological psychology**, v. 88, n. 1, p. 13-19, 2011.

WAHBEH, Helané; OKEN, Barry S. Peak high-frequency HRV and peak alpha frequency higher in PTSD. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 38, n. 1, p. 57-69, 2013.

WOODWARD, Steven H. et al. Right anterior cingulate cortical volume covaries with respiratory sinus arrhythmia magnitude in combat veterans. **J Rehabil Res Dev**, v. 45, p. 451-463, 2008.

WOODWARD, Steven H. et al. Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 1, p. 41-46, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. **Porto Alegre: Artmed**, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global status report on violence prevention, 2014.

YEHUDA, R. et al. Post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews Disease Primers** Oct vol1:1-22, 2015.

ZOLADZ, Phillip R.; DIAMOND, David M. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 5, p. 860-895, 2013.

ZUCKER, Terri L. et al. The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: A pilot study. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 34, n. 2, p. 135-143, 2009.