

JOCELINE CÁSSIA FERREZINI DE SA<sup>1</sup>

EDUARDO CALDAS COSTA<sup>1,2</sup>

ESTER DA SILVA<sup>3</sup>

GEORGE DANTAS AZEVEDO<sup>1,4</sup>

# Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos

*Heart rate variability as a method of assessing the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome*

## Artigo de Revisão

### Palavras-chave

Síndrome do ovário policístico  
Anovulação  
Frequência cardíaca  
Síndrome X metabólica  
Mulheres

### Keywords

Polycystic ovary syndrome  
Anovulation  
Heart rate  
Metabolic syndrome X  
Women

### Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição endócrina que está associada a diversos fatores de risco cardiometabólico, tais como obesidade central, resistência à insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e hipertensão arterial. Esses fatores estão associados à hiperatividade adrenérgica, que é um importante fator prognóstico para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares. Nos últimos anos, diante das alterações cardiometabólicas comuns na SOP, estudos têm investigado o controle autônomo cardíaco dessas pacientes, principalmente empregando-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Nesse sentido, nesta revisão, discutiremos sobre os achados recentes dos estudos que buscaram investigar a VFC em mulheres com SOP, assim como os métodos não invasivos de análise do controle autônomo a partir de índices básicos relacionados a essa metodologia de investigação.

### Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder associated with several cardiometabolic risk factors, such as central obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and hypertension. These factors are associated with adrenergic overactivity, which is an important prognostic factor for the development of cardiovascular disorders. Given the common cardiometabolic disturbances occurring in PCOS women, over the last years studies have investigated the cardiac autonomic control of these patients, mainly based on heart rate variability (HRV). Thus, in this review, we will discuss the recent findings of the studies that investigated the HRV of women with PCOS, as well as noninvasive methods of analysis of autonomic control starting from basic indexes related to this methodology.

### Correspondência

Joceline Cássia Ferezini de Sá  
Avenida Raimundo Chaves, 1.652, casa D4 – Candelária  
CEP: 59064-390  
Natal (RN), Brasil

### Recebido

03/09/2013

### Aceito com modificações

30/09/2013

Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Departamento de Morfologia, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a desordem endócrina mais prevalente nas mulheres em idade reprodutiva (5–10%)<sup>1</sup>. O fenótipo da SOP envolve anovulação crônica, ciclos menstruais irregulares, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e presença de padrão ultrassonográfico ovariano policístico<sup>2</sup>. Além das características inerentes à síndrome, as pacientes com SOP apresentam, com destacada prevalência, fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como resistência à insulina<sup>3</sup>, dislipidemia<sup>4</sup>, síndrome metabólica<sup>5</sup>, hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>6</sup>, obesidade central<sup>7</sup> e aterosclerose precoce<sup>8</sup>. Nos últimos anos, o interesse em se estudar o funcionamento do sistema nervoso autônomo das mulheres com SOP tem crescido devido às comorbidades cardiovasculares por elas apresentadas, e estão sendo observadas evidentes alterações no controle autonômico cardíaco dessas pacientes quando comparadas com mulheres ovulatórias saudáveis na mesma faixa etária e estado nutricional<sup>9-12</sup>.

O sistema nervoso autônomo (SNA) influencia tônica e reflexamente as principais variáveis do sistema cardiovascular, tais como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), resistência vascular periférica (RVP) e débito cardíaco (DC)<sup>13</sup>. É também um importante modulador da função cardiovascular na presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares<sup>14</sup>. Na literatura, está bem estabelecido que há uma forte relação entre a modulação autonômica cardíaca, avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e os fatores de risco cardiovasculares<sup>15</sup>. Na presença de um déficit no controle autonômico, seja pelo aumento da atividade simpática ou pela diminuição da atividade parassimpática cardíaca, há um aumento da morbidade e da mortalidade por todas as causas<sup>16</sup>.

Diante do contexto anteriormente mencionado, procedemos a uma revisão científica e discussão sobre os estudos que buscaram investigar o controle autonômico cardíaco de pacientes com SOP por meio da análise da VFC, assim como os métodos de análises e índices básicos relacionados a essa metodologia e sua importância no tocante à avaliação e predição de risco cardiovascular.

### ■ Avaliação autonômica da frequência cardíaca

O SNA é responsável pelo controle involuntário do organismo. Classicamente, é dividido em dois grandes subsistemas: simpático e parassimpático, que possuem características próprias e atividade exercida por receptores sensoriais especializados e modulados por neurotransmissores, que, em condições normais, estão em equilíbrio para manter a homeostasia<sup>16</sup>. A influência do SNA sobre o coração ocorre através de quimiorreceptores, barorreceptores, receptores atriais e ventriculares, sistema respiratório, sistema

vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema termorregulador, dentre outros<sup>17</sup>.

O controle autonômico cardíaco está intimamente ligado à FC, a qual sofre flutuações fisiológicas batimento a batimento. Esse mecanismo de controle ocorre através de vias aferentes medulares e vagais, onde a informação que atinge o sistema nervoso central é modulada e volta ao coração através das fibras eferentes vagais rápidas e eferentes simpáticas lentas. Como a dissipação da norepinefrina liberada nas terminações simpáticas é mais lenta que a da acetilcolina nas terminações vagais, essa diferença na velocidade de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas resultarão em desigualdades na frequência de modulação desses dois sistemas no nó sinoatrial<sup>16</sup>. As oscilações da FC dentro de um padrão de normalidade é o resultado dessa complexa interação que proporciona uma significativa VFC e se adapta às necessidades de cada momento<sup>18</sup>.

A diminuição na VFC constitui um importante fator prognóstico para o aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos aparentemente saudáveis<sup>19-21</sup>, em cardiopatas<sup>22-24</sup> e também nos portadores de HAS<sup>25</sup>, diabetes tipo 2<sup>26</sup> e obesos<sup>27</sup>, havendo indícios de que essa redução esteja relacionada a aumento da atividade simpática ou a diminuição da atividade vagal<sup>16,25</sup>. Historicamente, os pioneiros na aplicação clínica da VFC foram os pesquisadores Hon et al.<sup>28</sup>. Esses pesquisadores observaram que o sofrimento fetal foi precedido por alterações no intervalo R-R (IRR) antes que qualquer mudança significativa ocorresse no próprio ritmo cardíaco. Na década de 1970, Wolf et al.<sup>29</sup> evidenciaram relação entre a diminuição da VFC e maior risco de mortalidade após o infarto agudo do miocárdio. Em 1987, Kleiger et al.<sup>22</sup> também evidenciaram que a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade após o infarto agudo do miocárdio.

Dessa forma, a constatação de que o ritmo cardíaco varia batimento a batimento fez com que o estudo da VFC se tornasse uma ferramenta não invasiva interessante para avaliação do SNA nas mais variadas situações clínicas<sup>16</sup>. E, em decorrência de a SOP estar relacionada a um espectro considerável de fatores de risco cardiovascular e metabólico, a VFC pode ser uma alternativa interessante para se identificar precocemente pacientes com risco aumentado para eventos morbidos relacionados ao sistema cardiovascular.

### ■ Métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Para um melhor entendimento dos resultados de estudos que analisaram o comportamento da VFC em pacientes com SOP, faz-se necessária uma breve explanação sobre os métodos de avaliação da VFC, com ênfase nos índices atualmente utilizados.

A análise da VFC consiste na medida das variações sucessivas dos IRR coletados dos registros do eletrocardiograma, que podem ser coletados de forma simples, não invasiva e com baixo custo<sup>14</sup>. A VFC pode ser analisada em períodos de curta duração (5 a 30 minutos) ou de longa duração (24 horas), realizados em repouso ou com estímulo, como estresse físico ou mental e manobras respiratórias<sup>16,18</sup>. As variações dos intervalos R-R são utilizadas para a análise dos índices obtidos no domínio do tempo e da frequência e por métodos não lineares (Quadro 1). Para a análise no domínio do tempo, os índices obtidos utilizam o tempo como variável (ms – milissegundos) e são aplicados determinados procedimentos estatísticos ou geométricos sobre sucessivos IRR normais que analisam a VFC. Assim, calculam-se os índices tradutores de flutuações autonômicas na duração dos ciclos cardíacos<sup>16,17</sup>.

Os índices mais comumente utilizados nesse tipo de análise são os procedimentos estatísticos: SDNN (*standard deviation of the N-N interval* – desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, expressos em ms); SDANN (*standard deviation of the average N-N interval* – desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo expresso em ms); RMSSD (*square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo expresso em ms) e pNN50 (*proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* – porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms). Os índices SDNN e SDANN representam as atividades simpática e parassimpática na VFC obtidas em registros de longa duração, porém não permitem identificar se as alterações são decorrentes do aumento do tônus simpático ou da retirada vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática e podem ser analisados em

coletas de curta duração. Os métodos geométricos que possibilitam a análise no domínio do tempo são o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou Plot de Poincaré)<sup>16,17</sup>.

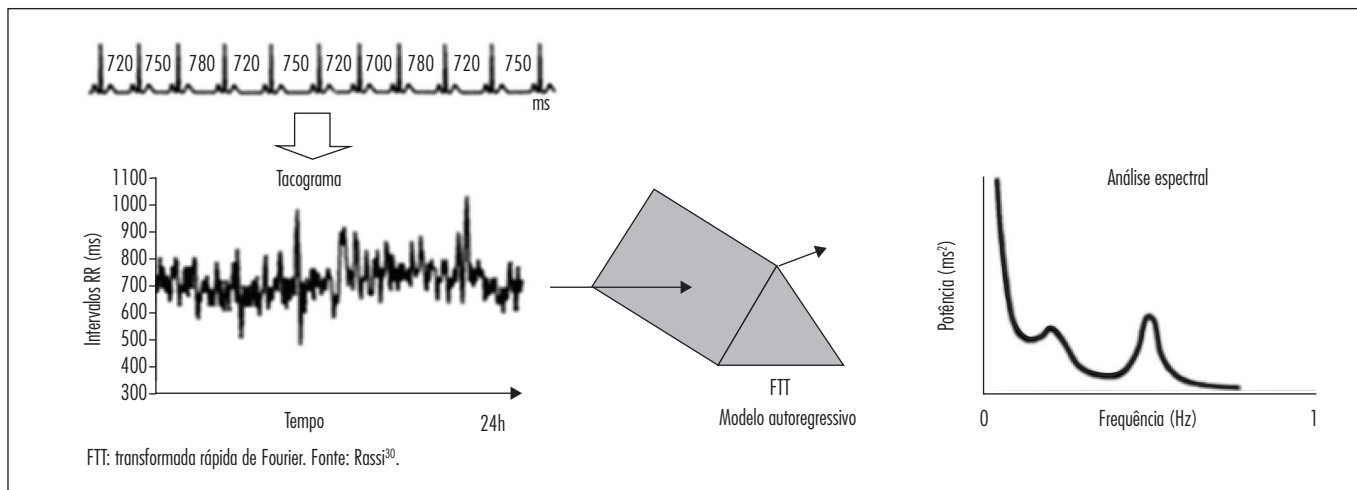
A análise no domínio da frequência consiste em decompor a VFC em seus componentes oscilatórios fundamentais, definindo-os pela sua frequência e amplitude. Pelo fato de a frequência cardíaca apresentar flutuações, o que dá origem a uma representação gráfica dos IRR normais em relação ao tempo (tacograma), o fenômeno ondulatório complexo pode ser decomposto em ondas mais simples, por meio de algoritmos matemáticos, como a transformação rápida de Fourier ou pelo modelo autorregressivo paramétrico<sup>30</sup> (Figura 1). Os principais componentes desta análise são: o componente de alta frequência (*high frequency* – HF), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, indicando atuação do nervo vago sobre o coração; componente de baixa frequência (*low frequency* – LF), com variação entre 0,04 e 0,15 Hz, decorrente da ação conjunta da modulação vagal e simpática, com predomínio do simpático; componentes de muito baixa frequência (*very low frequency* – VLF), com variação entre 0,003 a 0,04 Hz, e ultrabaixa frequência (*ultra low frequency* – ULF), com variação <0,003 Hz, cuja explicação fisiológica não está bem esclarecida. A relação LF/HF caracteriza o balanço simpato-vagal sobre o coração<sup>14,16,17</sup>.

A medida dos componentes espectrais normalmente é feita em valores absolutos de potência (ms<sup>2</sup>). Entretanto, os valores de HF e LF podem também ser expressos em unidades normalizadas (*normalized units* – nu), representando o valor de cada um desses componentes em relação à potência total (*total power* – TP) menos o componente de VLF. São calculados por meio das seguintes fórmulas: i) HF (nu) = HF/(TP-VLF) x 100; ii) LF (nu) = LF/(TP-VLF) x 100. Com isso, os efeitos das alterações na faixa de VLF sobre as outras duas de frequências mais rápidas (LF e HF) são minimizados<sup>30</sup>.

**Quadro 1.** Medidas da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência e suas influências autonômicas

Domínio do tempo	Definição	Influência autonômica
SDNN	Desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo (ms)	Simpática e parassimpática
SDANN	Desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo (ms)	Simpática e parassimpática
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo (ms)	Simpato-vagal com predomínio parassimpático
pNN50	Porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms	Parassimpática
Domínio da frequência		
HF	Componente de alta frequência com variação de 0,15 a 0,4 Hz	Parassimpática
LF	Componente de baixa frequência com variação de 0,04 a 0,15 Hz	Simpática predominantemente e parassimpática
VLF	Componente de muito baixa frequência com variação entre 0,003 a 0,04 Hz	Simpática e parassimpática
ULF	Componente de ultra baixa frequência com variação <0,003 Hz	Simpática e parassimpática
LF/HF	Razão LF/HF	Balanço simpato-vagal

SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos R-R; IRR: intervalo R-R; SDANN: desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50: porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; VLF: muito baixa frequência; ULF: ultrabaixa frequência.



**Figura 1.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Após representação gráfica dos intervalos R-R em relação ao tempo (tacograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em seus diferentes componentes de frequência, por meio de algoritmos matemáticos, como o modelo autorregressivo

### Variabilidade da frequência cardíaca e síndrome dos ovários policísticos

Considerando-se a alta prevalência de resistência à insulina<sup>3</sup>, obesidade central<sup>7</sup> e síndrome metabólica<sup>5</sup> nas pacientes com SOP, além de outros fatores de risco, e que existe uma forte associação entre a hiperatividade simpática e esses distúrbios metabólicos, é razoável supor que a atividade neural simpática esteja aumentada na SOP e que tal estimulação possa desempenhar um papel na patogênese ou na progressão da síndrome<sup>29</sup>. Nesse sentido, recentemente, Lansdown et al.<sup>31</sup> propuseram que o sistema nervoso simpático seja um novo alvo terapêutico nas pacientes com SOP.

A diminuição da VFC na SOP foi relatada em alguns estudos transversais<sup>9-12</sup>. O primeiro estudo publicado sobre a referida temática data de 2006. Esse estudo<sup>9</sup>, realizado na Turquia, comparou a VFC em repouso de 30 pacientes com SOP e 30 mulheres com ciclos menstruais regulares. Na análise espectral dos parâmetros da VFC que foram realizadas em valores absolutos e unidades normalizadas, as pacientes com SOP apresentaram maior componente LF (nu) ( $59 \pm 20$  versus  $46 \pm 10$ ), menor HF (nu) ( $34 \pm 10$  versus  $45 \pm 11$ ) e alto LF/HF ( $1,8 \pm 0,8$  versus  $1,1 \pm 0,6$ ) comparado ao grupo controle. Esses resultados são consistentes com aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática nas pacientes com SOP. Os autores não conseguiram identificar qualquer relação significativa entre os hormônios sexuais e os parâmetros de análise da VFC, embora tenha sido encontrada uma correlação positiva entre a testosterona e o componente LF.

Posteriormente, em 2007, Tekin et al.<sup>11</sup> analisaram 26 pacientes com SOP e 24 mulheres ovulatórias saudáveis,

pareando-as por idade ( $25,5 \pm 3,9$  versus  $26,0 \pm 3,8$  anos), índice de massa corporal ( $25,2 \pm 4,3$  versus  $25,3 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>) e nível de atividade física, por meio de questionário (*International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ). A VFC foi avaliada com o uso do Holter de 24 horas. Todos os índices referentes à análise da VFC foram menores no grupo SOP quando comparados ao grupo controle; resultados no domínio do tempo: SDNN= $127,1 \pm 25,6$  versus  $154,3 \pm 31,6$ , SOP versus controle, respectivamente; SDANN= $118,2 \pm 25,4$  versus  $142,7 \pm 29,1$ ; pNN50= $10,3 \pm 8,0$  versus  $17,0 \pm 9,2$ ; RMSSD= $30,9 \pm 10,8$  versus  $40,5 \pm 11,6$ ; resultados no domínio da frequência: HF= $308,7 \pm 167,5$  versus  $480,3 \pm 235,0$ ; LF= $680,1 \pm 272,2$  versus  $828,9 \pm 228,9$ . Além disso, os autores também evidenciaram que as pacientes com SOP apresentaram pior recuperação da FC e pressão arterial sistólica, após teste de esforço máximo. De forma geral, os achados sugerem menor atividade vagal e hiperatividade simpática nas pacientes com SOP, demonstrado por meio da reduzida VFC e maior tempo para a recuperação da FC e pressão arterial após esforço máximo.

Em 2011, nosso grupo de pesquisa analisou e comparou parâmetros de VFC entre mulheres com SOP e ovulatórias saudáveis, correlacionando os índices de VFC com o estado nutricional (IMC) e fatores de risco cardiovasculares clássicos<sup>10</sup>. No domínio do tempo, evidenciamos que as pacientes com SOP apresentaram menor SDNN e RMSSD. Já no domínio da frequência, foram evidenciados menores valores de LF e HF nas pacientes com SOP, em comparação ao grupo controle. Esses dados confirmam os resultados dos estudos prévios, que indicam aumento da atividade simpática e diminuição do tônus vagal em associação com a SOP. Ainda nesse estudo, encontramos

que o IMC se correlacionou negativamente com SDNN, HF e LF. Ademais, correlações negativas foram encontradas com insulina de jejum, colesterol total, triglicerídeos e proteína C-reativa, sugerindo que um perfil metabólico desfavorável está associado com pior modulação autonômica do coração<sup>10</sup>. Tais resultados estimularam-nos a desenvolver estudos posteriores determinados a avaliar o impacto do treinamento físico aeróbico sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca em mulheres com SOP e perfil cardiovascular desfavorável. Os resultados iniciais apontam para uma melhora significativa nos índices de VFC, após participação das pacientes em programa de atividade física (dados não publicados), corroborando as recentes recomendações de Lansdown et al.<sup>31</sup>.

Mais recentemente, Di Domenico et al.<sup>12</sup> conduziram estudo no sentido de investigar a VFC em mulheres com diferentes fenótipos da SOP. Os resultados referentes à VFC no domínio do tempo e da frequência em repouso e após estimulação simpática sob stress mental mostraram comprometimento autonômico na resposta à estimulação simpática no grupo com fenótipo clássico da SOP (hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e oligo/amenorreia, com ou sem morfologia ovariana policística), sendo o achado compatível com o que se observa em mulheres consideravelmente mais velhas ou de idade avançada. Em repouso, não foram encontradas diferenças na VFC entre os grupos. No entanto, durante a estimulação simpática com o stress mental, as pacientes do grupo SOP clássico apresentaram menor VFC quando comparadas ao grupo controle, mesmo após o ajuste do IMC e idade. Quanto aos índices da VFC no domínio do tempo, o grupo SOP clássico apresentou menores valores para o pNN50 e o RMSSD durante o teste, quando comparado ao grupo controle. O grupo de

pacientes com fenótipo de SOP ovulatório (hirsutismo com níveis androgênicos normais, ciclos regulares e ovulatórios) apresentou valores intermediários dos índices da VFC no domínio do tempo, que não diferiram significativamente dos outros dois grupos.

## Conclusões e futuras direções

A VFC é uma ferramenta clínica não invasiva, de baixo custo e que contribui para a clínica por meio da avaliação quantitativa e qualitativa da modulação autonômica cardíaca e consequente predição de risco cardiovascular. Em relação à SOP, os estudos existentes sobre a temática têm evidenciado que essas pacientes apresentam hiperatividade simpática e tônus vagal diminuído, indicando uma alteração no balanço simpato-vagal. Porém, não está claro se isso ocorre como consequência da síndrome ou se tem um papel patológico primário no desenvolvimento da SOP. Como, de forma geral, as pacientes com SOP são jovens, medidas preventivas devem ser adotadas no sentido de equilibrar o balanço simpato-vagal dessa população, para atenuar as chances de eventos morbidos relacionados ao sistema cardiovascular. Nesse sentido, controle do peso corporal, prática regular de atividade física, alimentação saudável e controle do estresse são aspectos que devem ser valorizados no manejo clínico dessas pacientes.

## Agradecimentos

Joceline Cássia Ferezini de Sá recebeu bolsa de pós-graduação do Programa de Apoio a Planos de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais, do Ministério da Educação na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (REUNI/MEC/UFRN).

## Referências

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
3. Yildir IC, Kutluturk F, Tasliyurt T, Yelken BM, Acu B, Beyhan M, et al. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PCOS who have normal glucose tolerance test. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):148-51.
4. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4):295-9.
5. Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):649-55.
6. Azevedo MF, Costa EC, Oliveira AIN, Silva IBO, Marinho JCDB, Rodrigues JAM, et al. [Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risk factors]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(1):31-6. Portuguese.
7. Costa EC, Soares EMM, Lemos TMAM, Maranhão TMO, Azevedo GD. Índices de obesidade central e fatores de risco cardiovascular na síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):633-8.
8. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):281-90.
9. Yildirir A, Aybar F, Kabakci G, Yarali H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(4):306-12.

10. De Sá JC, Costa EC, Da Silva E, Zuttin RS, Da Silva EP, Lemos TM, et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(6):443-7.
11. Tekin G, Tekin A, Kiliçarslan EB, Haydardedeoğlu B, Katircibasi T, Koçum T, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):49-55.
12. Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril.* 2013;99(1):286-92.
13. Hautala AJ, Makikallio TH, Kiviniemi A, Laukkanen RT, Nissila S, Huikuri HV, et al. Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(4):H1747-52.
14. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(35-36):514-22.
15. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-12.
16. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
17. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
18. Marães VRFS. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte.* 2010;3(1):33-42.
19. Rebelo AC, Verlengia R, Kunz VC, Tamburus NY, Silva de Sá MF, Hirata RD, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with autonomic modulation of heart rate in users and nonusers of oral contraceptives. *Contraception.* 2013;88(1):183-8.
20. Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães VR, Papa V, Catai AM, et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(7):871-7.
21. Neves VFC, Perpétuo NM, Sakabe DI, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF, et al. Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia idade e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10(4):401-6.
22. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
23. Novais LD, Sakabe D, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.
24. Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LE, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(5):450-8.
25. Menezes Júnior AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):165-8.
26. Schmid H, Neumann CA, Brugnara L. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. *J Vasc Bras.* 2003;2(1):37-48.
27. Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Variabilidade da frequência cardíaca, lípides e capacidade física de crianças obesas e não-obesas. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):239-46.
28. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:814-26.
29. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;15(2):52-3.
30. Rassi A Jr. [Internet]. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca [citado 2005 Fev 25]. Disponível em: <[http://www.cardios.com.br/noticias\\_detalhes.asp?idNoticia=331&IdSecao=24&IdTipoNoticia=7&cientifico=&noticias=&idmenu=>](http://www.cardios.com.br/noticias_detalhes.asp?idNoticia=331&IdSecao=24&IdTipoNoticia=7&cientifico=&noticias=&idmenu=>)>
31. Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):791-801.