



UnB

Faculdade de
Educação Física

CURSO DE LICENCIATURA EM EDUCAÇÃO FÍSICA
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

DANIEL MARTINS CAIXETA DE MENDONÇA

**ASSOCIAÇÃO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM ATIVIDADE DO
NERVO VAGO CARDÍACO, EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Brasília, DF

2022

**ASSOCIAÇÃO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM ATIVIDADE DO
NERVO VAGO CARDÍACO, EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Autor:

DANIEL MARTINS CAIXETA DE MENDONÇA

Orientador:

PROF. DR. GUILHERME ECKHARDT MOLINA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao Programa de Graduação em
Educação Física, da Universidade de Brasília
(UnB). Como parte dos requisitos para
obtenção do título de Licenciatura em Educação
Física.

Brasília, DF

2022

DEDICATÓRIA

Antes de tudo, dedico este trabalho a Deus, pois sei que tudo é graça Dele.

Depois, dedico este trabalho a meu Pai (Carlos Roberto de Mendonça) e minha Mãe (Lerita Martins Caixeta de Mendonça), que me apoiaram e estiveram ao meu lado mesmo quando tudo parecia ter desmoronado.

Também dedico este trabalho aos meus professores, amigos, colegas, familiares, padres, minha psicóloga, meus médicos em geral, enfim, todas as pessoas que estiveram ao meu lado, me dando suporte nos mais variados momentos, me motivando ou me auxiliando de alguma forma para que eu conseguisse concluir a jornada da graduação.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por sempre estar comigo, me guiando, me protegendo e me ajudando a seguir os melhores caminhos, para, um dia, estar junto a Ele. Mesmo nos momentos em que meu mundo parecia ter desabado, Ele estava lá.

Sempre serei grato a meus pais. Que sempre buscaram ser os melhores pais que eu poderia ter. Se dedicando diariamente, com muito suor e trabalho duro, para me proporcionar um ambiente seguro, repleto de amor e sem deixarem de exercer o seu principal papel, me corrigindo quando necessário. Sendo eles os grandes responsáveis por eu ter me tornado quem sou atualmente.

Também agradeço aos meus amigos e familiares, que sempre me apoiaram e me ajudaram a continuar na jornada da graduação. Cada um à sua maneira, uns me escutando ou me motivando, outros me ajudando a estudar, alguns me buscando para noites de jogos, idas ao cinema ou me convidando para passeios inesperados. Esses momentos me ajudavam a recarregar as baterias para superar os desafios diários.

Por último, e não menos importante, sou imensamente grato a meu professor e orientador, Dr. Guilherme Eckhardt Molina. Por me surpreender diversas vezes, com tamanho carinho e afeição. Me acolhendo, me instruindo e me apresentando possibilidades, que até então pareciam muito distantes ou quase impossíveis de serem alcançadas.

“Numa toca no chão vivia um hobbit. Não uma toca desagradável, suja e úmida, cheia de restos de minhocas e com cheiro de lodo; tampouco uma toca seca, vazia e arenosa, sem nada em que sentar ou o que comer: era a toca de um hobbit, e isso quer dizer conforto.”

O Hobbit - J.R.R. Tolkien

RESUMO

As teorias baseadas na integração neuro-visceral destacam a associação entre o Transtorno Depressivo Maior (TDM) com a disfunção do Nervo Vago (NV) como principal causa das doenças cardiovasculares em indivíduos com TDM. Neste cenário, ainda são escassos os estudos que sistematizem esta associação em crianças e adolescentes. **Objetivo:** Verificar a associação do TDM com a atividade do NV em crianças e adolescentes. **Método:** foi realizado a revisão sistemática (PRISMA-ScR) a partir das publicações realizadas nas bases de dados *Science Direct* (Elsevier) e *Wiley Online Library* entre os anos 1943 e 2022. A avaliação do NV foi obtida por meio da análise da Frequência Cardíaca (FC) ou da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) no repouso. Inicialmente foram recuperados 664 estudos das bases de dados e após análise foram selecionados 7 estudos para análise. A amostra foi composta por meninos e meninas (n=443), com idade entre 10 e 18 anos (extremos). **Resultados:** Dos 7 estudos selecionados para análise 6 (85%) demonstraram redução significativa da FC e VFC no repouso, com potencial desfecho negativo na saúde cardiovascular entre crianças e adolescentes com TDM. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com TDM apresentam prejuízo na atividade do NV.

Palavras-chave: Crianças, Adolescentes, Frequência Cardíaca, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo, Nervo Vago, Transtorno Depressivo;

ABSTRACT

The neuro-visceral integration theory highlights the association between Major Depressive Disorder (MDD) and Vagus Nerve (NV) dysfunction as the leading cause of cardiovascular disease in individuals with MDD. In this scenario, few studies still systematize this association in children and adolescents. **Objective:** To verify the association between MDD with NV activity (impairment) in children and adolescents. **Method:** a systematic review (PRISMA-ScR) from publications published in the Science Direct (Elsevier) and Wiley Online Library databases between 1943 and 2022. The NV assessment was obtained by analyzing Heart Rate (HR) or Heart Rate Variability (HRV) at rest. Initially, 664 studies were retrieved from the databases, and seven studies were selected for analysis after analysis. The sample consisted of boys and girls (n=443) aged between 10 and 18 years (extreme). **Results:** Of the seven studies selected for analysis, 6 (85%) demonstrated a significant reduction in HR and HRV at rest, with a potentially harmful outcome in cardiovascular health among children and adolescents with MDD. **Conclusion:** Children and adolescents with MDD present impairment in NV activity.

Keywords: Children, Adolescents, Heart Rate, Heart Rate Variability, Autonomic Nervous System, Vagus Nerve, Depressive Disorder;

LISTAS

LISTA DE ABREVIACOES

bpm - Batimentos por Minuto

ECG - Eletrocardiograma

FC - Frequência Cardíaca

FCR - Frequência Cardíaca em Repouso

ISRS – Inibidor Seletivo de Recaptao de Serotonina

NV - Nervo Vago

SNA - Sistema Nervoso Autonmico

SNC - Sistema Nervoso Central

TDM - Transtorno Depressivo Maior

VFC – Variabilidade da Frequência Cardica

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	3
AGRADECIMENTOS	4
EPÍGRAFE	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTAS	8
LISTA DE ABREVIACÕES	8
SUMÁRIO	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. MATERIAS E MÉTODOS	12
3. RESULTADOS	13
4. ANÁLISE DESCRITIVA	15
5. DISCUSSÃO	17
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

1. INTRODUÇÃO

A Frequência Cardíaca (FC) é a quantidade de vezes que o coração contrai em um minuto, sendo expressa em batimentos por minuto (bpm). A FC define a duração do ciclo cardíaco, composta pela diástole (relaxamento do coração e enchimento das câmaras cardíacas) e pela sístole (contração do coração e ejeção do sangue para artérias e tecidos). Conseqüentemente a FC aumenta, quando a duração do ciclo cardíaco fica mais curto, e diminui, quando a duração do ciclo cardíaco fica mais longo. Essas variações cronotrópicas são necessárias para que o organismo mantenha o máximo de eficiência metabólica em distintas condições funcionais. (GUYTON; HALL, 2011)

Portanto a principal função da regulação da FC está associada a adequada manutenção do débito cardíaco. No cenário dos ajustes cardiovasculares imediatos, destacam-se a influência da regulação extrínseca mediada pelo sistema nervoso autonômico (SNA) o qual é responsável pelo ajuste instantâneos da FC frente as inúmeras demandas fisiológicas do dia-a-dia (GUYTON; HALL, 2011)

Assim, o controle da FC pelo SNA ocorre pela inervação simpática e parassimpática (Nervo Vago), do coração. O nervo simpático e o Nervo Vago (NV), inervam o coração modificando o débito cardíaco, momento-a-momento. Os ajustes autonômicos podem alterar o débito cardíaco, o aumentando em mais de 100% pelo estímulo simpático (excitatório), ou o diminuindo significativamente até próximo de zero pelo estímulo vagal (inibitório). Portanto, ocorre a ação de ambos os ramos sobre o coração, que agem de forma contrabalanceada e variando com vistas a homeostase do organismo. (GUYTON; HALL, 2011)

Do ponto de vista clínico-funcional a FC é frequentemente obtida por meio do registro eletrocardiográfico (ECG) em ambiente laboratorial. Por outro lado, o registro da FC está se tornando cada vez mais acessível à população, devido ao surgimento dos relógios inteligentes (*smart watch*) entre outros acessórios de baixo custo, que conseguem registrar a FC com a precisão do ECG. Neste contexto, o registro da FC torna-se acessível para o monitoramento da saúde cardiovascular, e do organismo da população em geral.

No cenário da avaliação clínica, estudos demonstram que a FC obtida na condição de repouso é considerado um poderoso preditor de morbimortalidade e de desempenho físico individual na população em geral (GUYTON; HALL, 2011). Ainda, do ponto de vista da avaliação diagnóstica da FC, os atuais cardio-frequencímetros são validados para a análise a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) (PEREIRA, 2019). A VFC é a variação do tempo entre os intervalos R-R, ou simplesmente a variação do tempo entre os batimentos cardíacos, o

qual expressa indiretamente o balanço simpátovagal e parassimpático sobre o coração (JELINEK et al., 2017). Estudos demonstram que a análise da VFC no repouso é um poderoso preditor de morbimortalidade na população geral (FANG; WU; TSAI, 2020). Portanto a baixa VFC no repouso está fortemente associada com a mortalidade cardiovascular (STEFANAKI et al., 2020).

Neste cenário o balanço simpátovagal e a atividade parassimpática, recentemente foram consideradas poderosas ferramentas da avaliação do estado de saúde emocional de um indivíduo (Sousa et al., 2020). As teorias baseadas na integração neuro-visceral destacam a associação entre o Transtorno Depressivo Maior (TDM) com a disfunção do Nervo Vago (NV) como principal causa das doenças cardiovasculares em indivíduos com TDM. A base da integração neuro- visceral está relacionada a atividade do NV. O NV interliga diversas áreas do corpo humano, formando uma grande rede de compartilhamento de informações, recebendo e propagando informações do corpo para o SNA e partes do cérebro responsáveis pelo equilíbrio e controle das emoções e sentimentos, como o córtex pré-frontal. Por esse motivo, quando os órgãos responsáveis pelo controle emocional não estão saudáveis (funcionando de forma inadequada), ocorre uma propagação de estímulos pelo NV divergentes dos estímulos apropriados para aquela situação. O que resulta em um sistema menos adaptativo, e consequentemente com impacto negativamente na VFC. (BATTAGLIA; THAYER, 2022).

Uma das doenças relacionadas ao funcionamento inadequado das emoções é o TDM, a depressão. Essa doença tem chamado a atenção de pesquisadores de todo o mundo, levando em conta o aumento exacerbado de casos e as complicações que ela gera na vida dos indivíduos com este transtorno. Segundo o DSM-5 (documento elaborado pela *American Psychiatric Association*), essa doença pode variar de leve a grave, dependendo da gravidade dos sintomas, recorrência dos eventos e quanto a outras características psicóticas associadas (APA, 2014). Os principais sintomas desse transtorno são: anedonia (dificuldade ou incapacidade de uma pessoa em sentir prazer ou se motivar a realizar atividades que antes eram prazerosas), humor depressivo, diminuição da concentração e irritabilidade (FU-I; YUAN, 2008). Uma quantidade significativa de estudos indica que o TDM também pode ocasionar alterações na FC, e principalmente na VFC, tornando o sistema menos responsivo e consequentemente menos maleável aos desafios do cotidiano. Por esse motivo é possível verificar reduzida VFC de indivíduos adultos acometidos pelo TDM. (YERAGANI et al., 2002)

Por outro lado, uma das faixas etárias mais acometidas pelo TDM são os adolescentes (KOENIG, 2020). Considerando a natureza tardia do amadurecimento SNA e os potenciais riscos na saúde física e mental de crianças e adolescentes, torna-se fundamental um

levantamento sistematizado das evidências científicas que verificaram o impacto do TDM na função autonômica cardíaca de crianças e adolescentes. Portanto, o objetivo do presente estudo é verificar a associação do TDM com a atividade do NV, por meio da FC e VFC em crianças e adolescentes.

2. MATERIAS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão sistemática onde se aplicou o método PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) (TRICCO et al., 2018) para recuperar os artigos nas bases de dados. As bases de dados selecionadas, para buscar os estudos que compuseram essa revisão sistemática foram: “Science Direct (Elsevier)” e “Wiley Online Library” obtendo publicações do período de 1943 a 2022.

Foram utilizadas palavras chave em inglês e o sistema de variáveis booleana, para se fazer as buscas. As palavras chave em português e suas prováveis equivalentes em inglês foram: -Crianças e Adolescentes, Children, Adolescence e Young Adults;- Frequência Cardíaca, Heart Rate ou Pulse Rate; - Variação da Frequência Cardíaca, Heart Rate Variability ou Heart Rate Variation; - TDM, Major Depressive Disorder ou Depression;- Integração Neurovisceral (Relação da FC com o TDM), Neurovisceral integration ou Autonomic Nervous System.

As variáveis booleanas testadas e a quantidade de estudos encontrados, nas bases de dados foram: 1^a - (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("adolescence")); -Science Direct (Elsevier): 4695 resultados; - Wiley Online Library: 3692 resultados; 2^a - (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("adolescence" OR "young adults")); - Science Direct (Elsevier): 9791 resultados; -Wiley Online Library: 5800 resultados; 3^a - (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("adolescence") AND ("children")); -Science Direct (Elsevier): 3938 resultados; -Wiley Online Library: 3401 resultados; 4^a - (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Neurovisceral regulatory circuits" OR "Autonomic Nervous System") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("adolescence") AND ("children")); - Science Direct (Elsevier): 774 resultados; -Wiley Online Library: 822 resultados; 5^a - (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Neurovisceral integration" OR "Autonomic Nervous System") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("adolescence"))

AND ("children")); -Science Direct (Elsevier): 779 resultados; -Wiley Online Library: 829 resultados.

Ao final a combinação de palavras-chave, organizadas por meio variáveis booleanas, escolhida foi: (("Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND ("Neurovisceral integration" OR "Autonomic Nervous System") AND ("Heart Rate" OR "Heart Rate Variability") AND ("Adolescence") AND ("Children")).

Esse arranjo foi utilizado para buscar os estudos no banco de dados das bases científicas, que compuseram este estudo de revisão.

Na “Science Direct (Elsevier)”, foram encontradas (775) publicações. Ao utilizar a ferramenta de filtragem (Article Type > Research Articles), no intuito de selecionar apenas os estudos experimentais da base de dados, foram encontradas (223) publicações. Entretanto, somente (194) puderam ser adquiridas. (Dados e estudos coletados nos dias 30/06 e 01/07 de 2022)

Na “Wiley Online Library”, foram encontradas (826) publicações. Utilizando a ferramenta de filtragem (Publication Type > Journals), no intuito de selecionar apenas os estudos experimentais da base de dados, encontramos (669) publicações. Ao final, (563) puderam ser adquiridas. (Dados e estudos coletados nos dias 05/07 e 06/07 de 2022)

3. RESULTADOS

Ao terminar o processo de coleta, todos os achados foram inseridos no programa Mendeley Desktop. Um programa capaz de organizar os estudos por ano de publicação, encontrar duplicatas, entre outras funções que auxiliaram na análise de dados e elaboração deste estudo.

Somando a aquisição das duas bases de dados, foram coletados (757) estudos. Ao se fazer uma varredura por duplicatas, (113) foram encontradas.

Após esses processos, os achados passaram por algumas etapas, com o intuito de verificar quais estudos são relevantes para compor a revisão:

-Primeira etapa: leitura dos títulos de todos os estudos encontrados nas plataformas. Com o intuito de selecionar os estudos com a temática relacionada a essa revisão. Nessa etapa (55) estudos foram selecionados como aptos a compor essa revisão;

-Segunda etapa: leitura dos resumos de todos os estudos que foram selecionados na primeira etapa. Com o intuito de verificar se essas publicações estudaram fenômenos que

correlacionavam o TDM com a FC (ou com a VFC). Nessa etapa (27) estudos foram selecionados;

-Terceira etapa: leitura superficial (overview) dos artigos que foram selecionados na segunda etapa. Com o intuito de observar alguns pontos específicos dos estudos, como metodologia do experimento, tipo de dados coletados, como foi feita a análise dos dados, entre outros aspectos que tornassem o estudo elegível para compor essa revisão. Os critérios para exclusão foram: FC ou VFC obtida de forma secundária, ou estudos que não correlacionaram o TDM com a VFC. Nessa etapa (15) estudos foram selecionados;

-Quarta etapa: leitura completa dos artigos que foram selecionados na terceira etapa. Com o intuito selecionar os estudos que tiveram como objetivo principal verificar a relação do TDM em crianças e adolescentes com a FC (ou suas variações). Nessa etapa (8) estudos foram selecionados;

Ao final da revisão, (7) estudos foram classificados como relevantes para compor o resultado deste estudo. Esse processo de seleção pode ser visto na Figura (1).

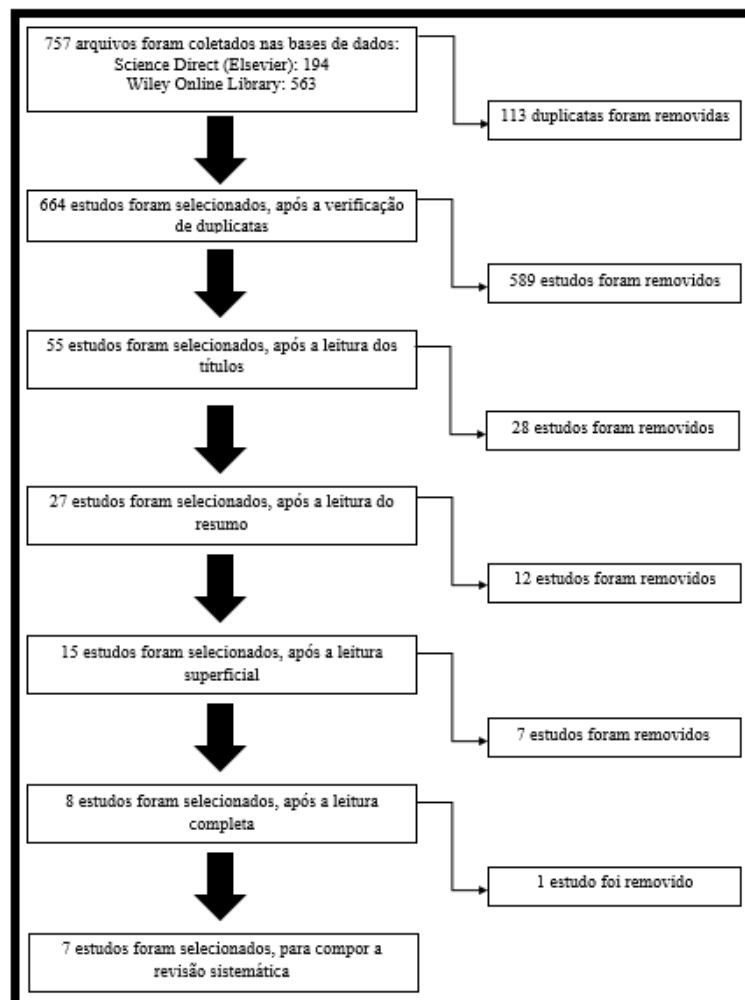


Figura 1 – Processo de seleção dos estudos.

4. ANÁLISE DESCRITIVA

Tabela 1- Descrição dos resultados

Autor e ano da publicação	Idade dos participantes (anos)	Sexo dos participantes	Grupos do estudo (Participantes)	Forma de Avaliar a FC	Descobertas
TONHAJZEROVA et al., 2010	15-18	Feminino	20 com TDM; 20 saudáveis;	VFC de curto prazo; Teste: Supino – ortostático – Supino;	A análise linear e não linear de curto prazo da VFC, revelou magnitude e complexidade reduzidas em meninas adolescentes com TDM nunca tratadas. A dinâmica simbólica confirmou os achados de disfunção vagal cardíaca, detectados pela análise linear da VFC.
TONHAJZEROVA et al., 2012	15-18	Feminino	20 com TDM; 20 saudáveis;	VFC de curto prazo; Teste: Supino – ortostático;	Este estudo indicou primeiramente que a assimetria da frequência cardíaca é prejudicada em meninas adolescentes com TDM nunca tratadas em repouso. Esses achados podem indicar uma potencial desregulação autonômica complexa da frequência cardíaca já na depressão do adolescente sem psicofarmacoterapia.
SUGAWARA; HIRAMOTO; KODAMA, 2013	16-18.7	Feminino	6 com Superadaptação; 41 saudáveis;	ECG-24h; VFC de intervalos de 5min, do ECG; Teste: monitorar um dia cotidiano;	Os achados desse estudo revelaram a presença de um aumento na atividade parassimpática, em alunas com superadaptação (na visão dos pesquisadores, seria um TDM subclínico). Um resultado que não era esperado pelos pesquisadores.

Tabela 2- Descrição dos resultados (Continuação)

Autor e ano da publicação	Idade dos participantes (anos)	Sexo dos participantes	Grupos do estudo (Participantes)	Forma de Avaliar a FC	Descobertas
BLOOD et al., 2015	10-17	Masculino e Feminino	127 sem histórico de transtornos mentais;	ECG-7min em repouso; VFC de frequência muito baixa; VFC de frequência baixa; VFC de frequência alta;	Compreender que existe uma componente genética subjacente ligando a VFC à depressão, e essa VFC de frequência muito baixa fornece uma forte associação para esta ligação, sugere que adolescentes com maior VFC de frequência muito baixa, estão em maior risco de depressão devido em parte a processos biológicos hereditários, refletidos no aspecto da função autonômica.
PARK et al., 2018	13-18	Masculino e Feminino	31 virgens de drogas psicotrópicas; 26 voluntários saudáveis;	ECG-5min; VFC-5min; Teste: Uso de medicação inibitória de receptação de serotonina por 12 semanas;	Um desequilíbrio da atividade do SNA, refletido pela VFC, pode ser uma característica da depressão adolescente. Portanto, é possível que os parâmetros HRV possam representar um estado dependente marcador biológico que revela alterações fisiopatológicas no TDM.
KOENIG et al., 2018	12-19	Masculino e Feminino	12 com o primeiro diagnóstico de TDM e não utilizaram medicação;	Oxímetro de pulso; VFC e FC – 5min, em repouso; Neuroimagem; Teste: 8 semanas de tratamento com um inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS);	Este estudo preliminar sugere que as melhorias dos sintomas em adolescentes com TDM após 8 semanas de tratamento com ISRS estão associados à melhora da função autonômica, caracterizada por aumentos na VFC mediada pelo nervo vago, diminuições na FC, e aumento da espessura cortical do córtex orbitofrontal.

Tabela 3- Descrição dos resultados (Continuação)

Autor e ano da publicação	Idade dos participantes (anos)	Sexo dos participantes	Grupos do estudo (Participantes)	Forma de Avaliar a FC	Descobertas
MESTANIKOVA et al., 2019	11-17	Masculino e Feminino	60 com diagnóstico de TDM; 60 saudáveis;	ECG; VFC; Testes: Teste mental Go/NoGo e Teste Ortostático;	Este estudo encontrou controle vagal cardíaco complexo reduzido e uma pequena maior retirada vagal na ortostase. Indicando discretas anormalidades no funcionamento do reflexo neurocardíaco ligado à depressão já na adolescência. A análise não linear da VFC foi sensível a detectar diferenças regulatórias ligadas ao coração associadas ao estresse. Elas sugerem que esses achados podem contribuir para o entendimento potenciais mecanismos patológicos que levam a um maior risco cardiovascular associado à depressão na adolescência.

5. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática apresenta relevantes resultados sobre a relação entre o TDM e atividade no NV por meio das análises da FC e da VFC no repouso em crianças e adolescentes. Os resultados demonstraram que em adolescentes com TDM a VFC é reduzida em diferentes condições funcionais. Do ponto de vista fisiológico, a revisão demonstra que o TDM reduz a capacidade de modulação autonômica cardíaca e destaca o grande potencial do efeito negativo na saúde física e mental desses jovens.

Considerando os estudos recuperados da presente pesquisa, 85% dos estudos (6) destacam que a redução da VFC observada é consequência de um sistema parassimpático comprometido, em relação a modulação da função autonômica cardíaca.

Com relação as diferenças fisiológicas por sexo, tanto os homens quanto as mulheres com TDM apresentam reduzida VFC comparado ao controle saudável, e, portanto, os efeitos do TDM no sistema autonômico, são independentes do sexo. Ainda, os autores destacam que a

reduzida VFC em mulheres não está relacionada somente as variações causadas pelo ciclo menstrual.

Com relação ao impacto da medicação na modulação da função autonômica cardíaca (VFC), de jovens que fazem tratamento medicamentoso para TDM, a presente revisão destaca que a baixa VFC não é resultado exclusivo do uso de medicamentos (TONHAJZEROVA et al., 2012). A reduzida VFC é percebida previamente ao uso dos medicamentos para o tratamento da TDM. Por outro lado, um dos estudos demonstrou que o tratamento do TDM com uso de fármacos, pode resultar no aumento da VFC (KOENIG et al., 2018). Assim, os achados de Koenig et al., contradizem estudos prévios e abre nova discussão se o uso de medicação para o tratamento do TDM, proporcionam benefícios para a melhora do sistema autonômico cardíaco. Essa descoberta, auxilia na mudança de alguns paradigmas com relação ao uso de medicações para tratamento do TDM. Mostrando que a medicação tem efeitos fisiológicos, nos tecidos responsáveis pelo controle autonômico cardíaco.

Os estudos também demonstraram que os jovens acometidos com o TDM, quando submetidos a testes de mudanças posturais, estresse ortostático ativo, a dinâmica da VFC foi semelhante à de indivíduos sem o transtorno, porém com reduzida reatividade do NV após a mudança postural. Isto demonstra a redução da atividade vagal, em indivíduos com esse transtorno.

Outra descoberta interessante observada foi a relação da VFC com a superadaptação, no estudo de Sugawara, Hiramoto e Kodama. Esse fenômeno acomete os jovens na fase escolar, que passam por problemas psicológicos semelhantes aos do TDM, entretanto não demonstram e nem falam sobre isso para seus familiares e amigos. Na visão dos pesquisadores, a superadaptação seria como o princípio de um TDM silencioso (subclínico). Entretanto, os jovens que se encontravam nessa situação não apresentaram prejuízo na modulação vagal (redução da VFC), e conseqüentemente apresentavam menor risco de desenvolvimento de TDM. Esse achado destaca-se por reforçar que a redução da VFC não ocorre em todas as situações de estresse mental.

Com relação aos possíveis mecanismos fisiológicos e/ou possíveis causas da associação observada, os estudos não descrevem qual fenômeno ocorre primeiro, a redução da VFC, ou o surgimento do TDM. Sendo esse um ponto interessante para futuros estudos na área. Portanto, se a VFC reduzida causa o TDM, jovens com uma VFC menor teriam mais chances de desenvolver o TDM. E caso seja o contrário, jovens com TDM vão ter prejuízo na VFC, que pode resultar no prejuízo da formação do NV.

Saber se existe uma ordem nesses eventos seria interessante, permitiria fazer uma previsão de quais jovens tem mais chances de desenvolver TDM, por meio da análise da VFC. Conseqüentemente, se a baixa VFC for a causa do surgimento do TDM, seria possível afirmar que o fortalecimento do NV por meio da prática de atividade física, é uma forma de se evitar o desenvolvimento do TDM em jovens.

Infelizmente, os estudos também não observaram a viabilidade de se criar uma escala de risco de se desenvolver o TDM, baseada na análise da VFC de crianças e adolescentes em repouso. Seria interessante para futuros estudos, verificar essa possibilidade. Levando em conta que, ela auxiliaria no acompanhamento da saúde mental de crianças e adolescentes. Além de permitir o acompanhamento da melhora do sistema autonômico, proporcionando pela prática de atividade física, terapia, entre outras intervenções.

Também chamou a atenção, o fato de que cada estudo utilizou um método próprio para coletar os dados e também para obter matematicamente a VFC. Todas elas foram muito bem elaboradas, testadas e apresentaram excelentes resultados, entretanto não é possível identificar qual a melhor estratégia utilizada para se avaliar a VFC. Seria interessante em futuros estudos, escolher alguns métodos de coleta e fórmulas matemáticas de análise da VFC, para testar em uma quantidade estatisticamente maior de jovens com e sem o TDM. No intuito de verificar quais são os métodos e as fórmulas matemáticas que melhor representam a relação entre o TDM e a VFC, em crianças e adolescentes. Esse estudo permitiria a criação de um exame clínico, validado e replicável, para o diagnóstico do TDM por meio da coleta e análise da VFC.

Outro ponto que os estudos não abordaram foi se a prática de atividade física pode melhorar a VFC, e por consequência evitar o surgimento do TDM em crianças e adolescentes. O que confirmaria a teoria de que, a prática de atividade física fortalecesse o sistema autonômico, e esse por sua vez cria um sistema apto a lidar com os desafios do cotidiano, e mais resistente ao acometimento do TDM. Esse achado, seria interessante para reforçar a importância de se fazer atividade física regularmente, com o intuito de ter uma vida longa e saudável em todos os aspectos.

6.CONCLUSÃO

Concluimos que crianças e adolescentes com TDM apresentam prejuízo na atividade do NV, obtidos por meio da análise da FC e VFC no repouso.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações.** [s.l: s.n.]. v. 11 DOI: 10.5007/interthesis.v11i2.34753.

BATTAGLIA, Simone; THAYER, Julian F. Functional interplay between central and autonomic nervous systems in human fear conditioning. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 45, n. 7, p. 504–506, 2022. DOI: 10.1016/j.tins.2022.04.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.04.003>.

BLOOD, Julia D.; WU, Jia; CHAPLIN, Tara M.; HOMMER, Rebecca; VAZQUEZ, Lauren; RUTHERFORD, Helena J. V.; MAYES, Linda C.; CROWLEY, Michael J. The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 186, p. 119–126, 2015. DOI: 10.1016/j.jad.2015.06.057. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.057>.

FANG, Su Chen; WU, Yu Lin; TSAI, Pei Shan. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. **Biological Research for Nursing**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 45–56, 2020. DOI: 10.1177/1099800419877442.

FU-I, Lee; YUAN, Pang Wang. Comparison of demographic and clinical characteristics between children and adolescents with major depressive disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 124–131, 2008. DOI: 10.1590/s1516-44462008000200007.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Guyton & Hall: Tratado De Fisiologia Médica.** 12^a Edição ed. Brasil: Elsevier Editora Ltda., 2011.

JELINEK, Herbert F.; CORNFORTH, David J.; KOENIG, Alexander; RIENER, Robert; KARMAKAR, Chandan; IMAM, Md Hasan; KHANDOKER, Ahsan H.; PALANISWAMI, Marimuthu; MINICHIELLO, Mario. Monitoring patients during neurorehabilitation following central or peripheral nervous system injury: Dynamic difficulty adaptation. **ECG Time Series Variability Analysis: Engineering and Medicine**, [S. l.], p. 281–296, 2017. DOI: 10.4324/9781315372921.

KOENIG, Julian. Neurovisceral regulatory circuits of affective resilience in youth: Principal outline of a dynamic model of neurovisceral integration in development. **Psychophysiology**, [S. l.], v. 57, n. 5, p. 1–18, 2020. DOI: 10.1111/psyp.13568.

KOENIG, Julian; WESTLUND SCHREINER, Melinda; KLIMES-DOUGAN, Bonnie; UBANI, Benjamin; MUELLER, Bryon A.; LIM, Kelvin O.; KAESS, Michael; CULLEN, Kathryn R. Increases in orbitofrontal cortex thickness following antidepressant treatment are associated with changes in resting state autonomic function in adolescents with major depression – Preliminary findings from a pilot study. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, [S. l.], v. 281, n. August, p. 35–42, 2018. DOI: 10.1016/j.psychresns.2018.08.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.08.013>.

MESTANIKOVA, Andrea; MESTANIK, Michal; ONDREJKA, Igor; HRTANEK, Igor; CESNEKOVA, Dana; JURKO, Alexander; VISNOVCOVA, Zuzana; SEKANINOVA, Nikola; TONHAJZEROVA, Ingrid. Complex cardiac vagal regulation to mental and physiological stress in adolescent major depression. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 249, n. August 2018, p. 234–241, 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.043. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.043>.

PARK, Sang won; LEE, Jong ha; KIM, Jihyun; SUH, Sangil; LEE, Moon Soo. Changes in heart rate variability in first-episode drug-naïve adolescents with major depressive disorder: A 12-week prospective study. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 238, n. April, p. 250–255, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.068. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.068>.

PEREIRA, Reabias. Validação De Um Aplicativo De Smartphone Para Registro Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca E Teste De Sua Sensibilidade Para Desgaste Fisiológico Provocado Por Treinamento Desgastante. **Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPPB**, [S. l.], 2019.

SOUSA, Romes Bittencourt Nogueira De; SILVA, Carini Silva Da; FILHO, Marcos Antônio Ferreira; PEDRINO, Gustavo Rodrigues; FERREIRA, Sandra de Fátima Barboza; REBELO, Ana Cristina Silva. Ansiedade, Depressão E Análise Não Linear Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca Em Ingressantes No Ensino Superior. **Psicologia e Saúde em Debate**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 213–234, 2020. DOI: 10.22289/2446-922x.v6n2a14.

STEFANAKI, Charikleia; MICHOS, Athanasios; LATSIOS, George; TOUSOULIS, Dimitrios; PEPPA, Melpomeni; ZOSI, Paraskevi; BOSCHIERO, Dario; BACOPOULOU, Flora. Sexual dimorphism of heart rate variability in adolescence: a case-control study on depression, anxiety, stress levels, body composition, and heart rate variability in adolescents with impaired fasting glucose. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 8, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17082688.

SUGAWARA, Yuko; HIRAMOTO, Izumi; KODAMA, Hideya. Over-adaptation and heart rate variability in japanese high school girls. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, [S. l.], v. 176, n. 1–2, p. 78–84, 2013. DOI: 10.1016/j.autneu.2013.02.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.016>.

TONHAJZEROVA, Ingrid; ONDREJKA, Igor; CHLADEKOVA, Lenka; FARSKY, Ivan; VISNOVCOVA, Zuzana; CALKOVSKA, Andrea; JURKO, Alexander; JAVORKA, Michal. Heart rate time irreversibility is impaired in adolescent major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 212–217, 2012. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.023>.

TONHAJZEROVA, Ingrid; ONDREJKA, Igor; JAVORKA, Kamil; TURIANIKOVA, Zuzana; FARSKY, Ivan; JAVORKA, Michal. Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 613–618, 2010. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.023>.

TRICCO, Andrea C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.

YERAGANI, Vikram Kumar; RAO, K. A. Radh. Krishna; SMITHA, M. Ramesh; POHL, Robert B.; BALON, Richard; SRINIVASAN, K. Diminished chaos of heart rate time series in patients with major depression. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 9, p. 733–744, 2002. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01347-6.