



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

NATÁLIA MARIA PERSEGUINI

**ANÁLISES ESPECTRAL E SIMBÓLICA DA MODULAÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM REPOUSO E EM RESPOSTA
À MUDANÇA POSTURAL DE IDOSOS SAUDÁVEIS:
COMPARAÇÃO ENTRE GÊNEROS**

São Carlos

2010

NATÁLIA MARIA PERSEGUINI

**ANÁLISES ESPECTRAL E SIMBÓLICA DA MODULAÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM REPOUSO E EM RESPOSTA À
MUDANÇA POSTURAL DE IDOSOS SAUDÁVEIS: COMPARAÇÃO
ENTRE GÊNEROS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aparecida Maria Catai

São Carlos

2010

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

P466ae

Perseguini, Natália Maria.

Análises espectral e simbólica da modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta à mudança postural de idosos saudáveis : comparação entre gêneros / Natália Maria Perseguini. -- São Carlos : UFSCar, 2010.
82 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Fisioterapia. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Análise não-linear. 5. Análise espectral. 6. Idosos. I. Título.

CDD: 615.82 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado de Natália Maria Perseguini apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 26 de maio de 2010.

BANCA EXAMINADORA:


Aparecida Maria Catai
(UFSCar)


Hugo Celso Dutra
(USP/FMRP)


Ruth Caldeira de Melo
(USP/SP)

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em colaboração com o laboratório de Fisiopatologia Cardiovascular da *Università degli Studi di Milano/Itália*. Projeto desenvolvido com apoio CNPq (133958/2008-6) e FAPESP (05/54838-9).

Dedico este trabalho à minha mãe por sempre me apoiar e não me deixar desanimar, ao meu marido Anibal e à minha filha Beatriz, por estarem sempre ao meu lado me incentivando.

“O homem é mortal por seus
temores e imortal por seus desejos”.

(Pitágoras)

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre guiar meus passos e me iluminar em mais esta conquista.

À minha filha Beatriz, que me ensinou o sentido verdadeiro de amar e de ser mãe. Um anjo que Deus me enviou e que só me traz felicidade e vontade de sempre continuar lutando, por ela. Amo você, filha!

Aos meus pais Durval e Neuza pelo amor, incentivo, apoio, confiança e dedicação durante toda a minha vida. Obrigada por tudo! Amo vocês!

Ao meu marido Anibal, que esteve sempre ao meu lado, nunca me deixando desanimar e compreendendo os momentos de ausência. Obrigada também, meu amor, por compartilhar comigo os momentos maravilhosos com a nossa filha e as inúmeras noites em claro. Obrigada!

À minha orientadora Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, pelos ensinamentos e pela amizade durante todos esses anos. Obrigada também por me ensinar um pouquinho do que é ser mãe e sempre me compreender. Sem sua paciência e compreensão este trabalho não seria possível!

À minha co-orientadora e amiga Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, que me acompanha desde a graduação. Muito obrigada pelos ensinamentos, pela paciência e pela dedicação a qualquer hora. Sem você este trabalho também não seria possível!

À Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva e à Profa. Dra. Ester da Silva pelos ensinamentos e pelos momentos de amizade.

Ao Prof. Dr. Nicola Montano e ao Prof. Dr. Alberto Porta, da Università Degli Studi di Milano – Itália, que colaboraram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Rubens Rebelatto por colaborar na fase de triagem e seleção de nossas voluntárias, permitindo o acesso e utilização do banco de dados da Universidade Aberta da Terceira Idade (UATI) e do Projeto Revitalização Geriátrica.

Às minhas irmãs Juliana e Paula, minha sobrinha Maria Laura e meu cunhado Fábio que me proporcionam momentos de imensa alegria e que sempre “cuidam” de mim e da minha filha. Obrigada por vocês estarem sempre presentes em minha vida!

Aos amigos do NUPEF: Victor, Luciana, Michel, Camila, Viviane, Rodrigo, Thomas, Renata, Soraia, Vivian, Heloisa, Silvia, Poliana, Marlus, Milena, Laura, Patrícia, Victor Fiorelli, Marina, pelos vários momentos de descontração e risadas. Obrigada a todos por estarem sempre dispostos a ajudar!

Aos amigos de sempre: Savana, Ana Flávia, Ana Carolina, Milena, Lorena, Cássia, Flavia, Ednilson, Adriano, Vanessa e Mariane que me ensinaram o verdadeiro significado de amizade. Obrigada pelos momentos divertidos, pelas muitas risadas que demos juntos, pelo apoio e incentivo!

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

Às secretárias do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, Kelly e Cristiane, pela atenção e ajuda.

Aos órgãos de fomento CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

A todos os voluntários e voluntárias que participaram desta pesquisa. Sem a colaboração de vocês nada seria possível!

A todas as pessoas que de alguma forma participaram desta conquista.

Muito Obrigada!

RESUMO

A dissertação constou de 2 estudos descritos a seguir. O *estudo I* teve por objetivo verificar, por métodos lineares e não lineares, a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) de idosos aparentemente saudáveis em resposta à mudança postural de supino para ortostatismo. Participaram deste estudo 14 homens ($66 \pm 3,5$ anos) e 10 mulheres ($65 \pm 3,3$ anos) sem uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Os intervalos R-R (iR-R) e a FC batimento a batimento foram registrados nas posições supina e ortostática. A VFC foi analisada por meio dos índices espectrais de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) em unidades absolutas (BF e AF) e unidades normalizadas (BFun e AFun), da razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF). A análise simbólica da VFC (índices 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) e a entropia de Shannon também foram calculadas. Na análise da VFC em resposta à mudança postural, os homens apresentaram maiores valores de BF, BFun e razão BF/AF e menores valores de AFun e índice simbólico 1V% em comparação às mulheres, na posição supina. A entropia de Shannon foi maior no grupo de homens comparado ao grupo de mulheres na posição ortostática. Nos homens, a mudança postural levou à diminuição de BF e aumento da entropia de Shannon. Nas mulheres, houve aumento de BFun e da razão BF/AF e diminuição de AF, de AFun e do índice simbólico 2LV% devido à mudança de posição de supino para ortostatismo. Concluímos que, na faixa etária estudada, as mulheres apresentaram uma resposta mais adequada à mudança postural que os homens, mostrando que a modulação autonômica cardíaca nas mulheres parece estar mais preservada. Também foi realizado o *estudo II*, que teve por objetivo verificar, por métodos lineares e não lineares, a modulação autonômica da FC de homens e mulheres idosas com e sem o uso de TRH. Para isso, foram avaliados 15 homens ($66 \pm 3,4$ anos), 13 mulheres sem TRH ($64 \pm 3,5$ anos) e 7 mulheres com TRH ($61 \pm 2,1$ anos), todos aparentemente saudáveis. Os iR-R e a FC batimento a batimento foram registrados na posição supina. A análise de dados foi realizada como descrito para o estudo I. A análise da modulação autonômica cardíaca na posição supina mostrou que as mulheres sem uso de TRH apresentaram maior AFun e menores BFun, razão BF/AF e índice 0V% comparadas aos homens. Nenhuma diferença foi observada na comparação entre as de mulheres sem TRH e as mulheres com TRH. Concluímos que as mulheres não usuárias de TRH parecem ter uma maior modulação vagal e uma menor modulação simpática cardíaca quando comparadas aos homens, sendo que o uso de TRH parece não oferecer vantagens com relação à modulação autonômica cardíaca de mulheres idosas.

Palavras chaves: Variabilidade da frequência cardíaca; Sistema nervoso autonômico; Análise simbólica; Análise espectral; Idoso; Gênero.

ABSTRACT

The dissertation consisted of two works. The objective of the first study was to use linear and non-linear methods to investigate the cardiac autonomic modulation in elderly men and women in response to a postural change from the supine to the standing position. Fourteen men (66 ± 3.5 years) and ten women (65 ± 3.3 years) who did not use hormonal replacement therapy (HRT) were evaluated. All volunteers were apparently healthy. The RR intervals (RRi) and the beat-to-beat heart rate (HR) were recorded in the supine and standing positions. The HR variability (HRV) was studied by spectral analysis: low frequency (LF) and high frequency (HF) in absolute units (LF and HF) and normalized units (LFnu and HFnu) as well as the low frequency/high frequency (LF/HF) ratio. Symbolic analysis (0V%, 1V%, 2LV% and 2ULV% indexes) and Shannon entropy were also calculated for the HRV analysis. Men presented higher LF, LFnu and LF/HF ratio, and lower HFnu and 1V% symbolic index when compared to women in the supine position. Shannon entropy was higher among men than among women in the standing position. During the postural change there were a decrease in LF and an increase in Shannon entropy in the men's group. There was an increase in LFnu and LF/HF ratio as well as a decrease in HF, HFnu and 2LV% symbolic index due to the postural change from supine to standing position in the women's group. In conclusion, women presented a more appropriate response to the postural change than men in the age range studied, showing that the cardiac autonomic modulation may be better preserved in women than in men. Similarly, the objective of the second study was to investigate the HR autonomic modulation in elderly men and women HRT users and no-users by linear and non-linear methods. So, 15 men (66 ± 3.4 years), 13 women without HRT (64 ± 3.5 years) and 7 women HRT users (61 ± 2.1 years), all of them apparently healthy, were evaluated. The RRi and the beat-to-beat HR were recorded in the supine position. The data analysis was carried out on the same methods described in the first study. The cardiac autonomic modulation analysis in the supine position shows that the women without HRT presented higher HFnu and lower LFnu, LF/HF ratio and 0V% symbolic index when compared to the men. No differences were observed in the comparison between the women who used and did not use HRT. We concluded that the women without HRT seem to have a higher cardiac vagal modulation and a lower cardiac sympathetic modulation when compared to the men. The use of HRT may not offer advantages to the cardiac autonomic modulation in elderly women.

Key words: Heart rate variability; Autonomic nervous system; Symbolic analysis; Spectral analysis; Elderly; Gender.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1: Fluxograma do estudo I mostrando a perda amostral..... | 23 |
| Figura 2: Ilustração da tela de captação da FC, batimento a batimento, durante 10 minutos de repouso na posição supina e 10 minutos em repouso na posição ortostática..... | 25 |
| Figura 3: Ilustração do procedimento experimental realizado nas posições supina e ortostática..... | 26 |
| Figura 4: Análise simbólica..... | 28 |
| Figura 5: Valores percentuais em resposta à mudança postural em comparação aos valores basais da posição supina, dos grupos de homens e mulheres..... | 32 |
| Figura 6: Fluxograma do estudo II mostrando a perda amostral..... | 42 |
| Figura 7: Ilustração da tela de captação da FC, batimento a batimento, durante 10 minutos de repouso na posição supina..... | 45 |
| Figura 8: Ilustração do procedimento experimental realizado na posição supina..... | 46 |
| Figura 9: Análise simbólica..... | 48 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características antropométricas dos grupos de homens e de mulheres..... | 29 |
| Tabela 2: Variabilidade da frequência cardíaca pelas análises espectral e simbólica nas posições supina e ortostática nos grupos de homens e de mulheres..... | 31 |
| Tabela 3: Características antropométricas dos grupos de homens, de mulheres usuárias de TRH e de mulheres não submetidas à TRH..... | 49 |
| Tabela 4: Tempo de menopausa e tempo de terapia de reposição hormonal das mulheres estudadas..... | 49 |
| Tabela 5: Variabilidade da frequência cardíaca pelas análises espectral e simbólica na posição supina nos grupos de homens, de mulheres sem TRH e de mulheres com TRH..... | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: banda de alta frequência em unidades absolutas

AFun: banda de alta frequência em unidades normalizadas

BF: banda de baixa frequência em unidades absolutas

BF/AF: razão entre banda de baixa frequência e banda de alta frequência

BFun: banda de baixa frequência em unidades normalizadas

ECG: eletrocardiograma

ES: entropia de Shannon

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

Hz: Hertz

IMC: índice de massa corporal

iR-R: intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma

PA: pressão arterial

SNA: sistema nervoso autonômico

TRH: terapia de reposição hormonal

un: unidades normalizadas

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

vs: *versus*

0V: padrão sem variação

1V: padrão com uma variação

2LV: padrão com 2 variações iguais

2ULV: padrão com 2 variações diferentes

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. CONTEXTUALIZAÇÃO..... | 14 |
| 2. ESTUDO I (Versão em Português com inclusão de ilustrações)..... | 19 |
| 2.1. RESUMO..... | 20 |
| 2.2. INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 2.3. METODOLOGIA..... | 23 |
| 2.4. RESULTADOS..... | 29 |
| 2.5. DISCUSSÃO..... | 33 |
| 3. ESTUDO II..... | 38 |
| 3.1. RESUMO..... | 39 |
| 3.2. INTRODUÇÃO..... | 40 |
| 3.3. METODOLOGIA..... | 42 |
| 3.4. RESULTADOS..... | 49 |
| 3.5. DISCUSSÃO..... | 51 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS..... | 54 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 56 |
| APÊNDICES..... | 63 |
| ANEXOS..... | 80 |

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A permanente influência exercida pelo sistema nervoso autonômico (SNA) sobre o funcionamento dos diversos órgãos, aparelhos e sistemas que compõem o organismo humano é essencial para a preservação das condições do equilíbrio fisiológico e sua interação com o meio ambiente (COWEN, 1993; INGALL et al., 1990). O coração, apesar de ser capaz de regular seu ritmo intrinsecamente, promover a condução dos estímulos intra-cardíacos e ter contratilidade, possui também todas essas funções amplamente moduladas pelo SNA (SZTAJZEL, 2004).

O sistema nervoso parassimpático atua por meio do nervo vago e de seu neurotransmissor acetilcolina, retardando o ritmo de descarga sinusal e conseqüentemente diminuindo a frequência cardíaca (FC). Por outro lado, o sistema nervoso simpático age através dos nervos cardioaceleradores liberando as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que aceleram a despolarização do nóculo sinusal, aumentando o ritmo cardíaco e a contratilidade do miocárdio (MCARDLE et al., 1998). Assim sendo, uma importante ferramenta de análise não invasiva da função autonômica cardíaca é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual se refere às oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, os chamados intervalos R-R (iR-R) (TASK FORCE, 1996).

Há alguns anos, o grupo de pesquisa do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) tem se dedicado ao estudo da informatização das respostas de sinais biológicos. Um software de captação e armazenamento dos iR-R (SILVA et al., 1994) foi desenvolvido, o que permitiu investigações subseqüentes da modulação autonômica cardíaca em diversas condições, tais como: em repouso (CATAI et al., 2002; RIBEIRO et al., 2001); em diferentes posturas corporais, durante e após a aplicação de estímulos como exercício físico dinâmico e manobras provocatórias específicas (HIGA et al., 2007; MARÃES et al., 2004; MARÃES et al., 2005); em pacientes com insuficiência cardíaca (REIS et al., 2009); em pacientes no período de pós-infarto do miocárdio (SANTOS et al., 2005; SANTOS-HISS et al., 2010); em pacientes após revascularização do miocárdio (MENDES et al., 2010); em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (BORGHI-SILVA et al., 2008; BORGHI-SILVA et al., 2009); e no processo de envelhecimento

(CHACON-MIKAHIL et al., 1998; MELO et al., 2005; MELO et al., 2008; NEVES et al., 2007; RIBEIRO et al., 2001; TAKAHASHI et al., 2009).

O processo de envelhecimento interfere na modulação autonômica cardíaca, levando à redução da VFC caracterizada por um predomínio da modulação simpática cardíaca, fato este descrito em vários trabalhos (BIGGER et al., 1992; LAKATTA et al., 2003; LIPSITZ et al., 1990; ZHANG, 2007), como em alguns desenvolvidos em nosso laboratório. Assim, Catai et al. (2002) estudaram a VFC de homens jovens comparativamente a de homens de meia-idade saudáveis, e observaram diminuição da predominância vagal durante o sono com o aumento da idade. Enquanto Melo et al. (2005), ao estudarem homens jovens e idosos em condição de vigília, relataram uma redução da VFC de repouso com o envelhecimento, sendo esta atenuada pelo treinamento físico aeróbio. Além disso, em outro estudo realizado por Neves et al. (2007), foram avaliadas mulheres jovens e no período pós-menopausa, com e sem o uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Também foi observada redução da VFC com o envelhecimento, sendo que os autores sugerem que a TRH parece atenuar o processo de diminuição da VFC com o aumento da idade, promovendo uma redução da modulação simpática sobre o coração e contribuindo para o efeito cardioprotetor do hormônio estrógeno.

Deve ser considerado que o processo de envelhecimento adquire características próprias na população feminina em decorrência das alterações hormonais, caracterizadas na fase pós-menopausa. A incidência de doenças cardiovasculares é baixa na mulher antes da menopausa comparativamente a homens da mesma faixa etária, aumentando significativamente o seu aparecimento após este período (GENSINI et al., 1996; MENDELSON, 2000). O aumento da incidência de eventos cardiovasculares em mulheres de meia-idade tem sido relacionado com o hipoestrogenismo típico desse período da vida da mulher (GREENDALE et al., 1999), sendo que a presença de altos níveis de estrogênios no menacme possui ação profilática em relação às doenças cardiovasculares (GENSINI et al., 1996; MENDELSON, 2000).

Diante das peculiaridades presentes no envelhecimento no gênero feminino, também tem sido estudada a relação entre gênero e modulação autonômica cardíaca avaliada em condições de repouso. Assim, Neves et al. (2006) relataram que mulheres pós-menopausa sem uso de TRH têm uma maior VFC em relação a homens de meia-idade, revelando uma modulação vagal mais pronunciada e uma menor modulação simpática, apesar de não fazerem uso de TRH. Da mesma maneira, Mendes et al. (2006) encontraram maiores valores de VFC em mulheres idosas quando comparadas a homens idosos, os quais possuíam uma modulação

simpática mais elevada. Esses dois trabalhos são concordantes com outros estudos que referem que a população feminina tem uma maior VFC em relação aos homens da mesma faixa etária (ANTELMÍ et al., 2004; EVANS et al., 2001; HUIKURI et al., 1996; KUO et al., 1999; PIKKUJÄMSÄ et al., 2001).

A avaliação autonômica da FC também tem sido realizada durante manobras de mudanças posturais de supino para ortostatismo, a qual provoca um aumento da modulação simpática cardíaca (BARANTKE et al., 2008, PORTA et al., 2007).

Em relação a metodologias de análise da VFC, a mesma pode ser avaliada por meio de métodos lineares, como a análise espectral, na qual a série de iR-R sofre um processamento matemático por meio do microcomputador, resultando no chamado tacograma, que expressa a variação da FC e dos iR-R em função do tempo. O tacograma contém um sinal que oscila no tempo, o qual é processado por algoritmos matemáticos, sendo calculada a densidade espectral de potência (CATAI, 1999; TASK FORCE, 1996).

Em um trabalho pioneiro realizado por Akselrold et al. (1981) com cães conscientes, foram identificados basicamente três picos principais de densidade espectral. Ainda em estudos com indivíduos saudáveis envolvendo registros de longa duração foram identificados três componentes espectrais: 1) Componente de alta frequência (AF: entre 0,15 e 0,4 Hz), correspondente à modulação respiratória e indicador da atuação do vago sobre o coração; 2) Componente de baixa frequência (BF: entre 0,04 e 0,15 Hz), decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático, sendo este mais predominante e por isso o componente BF é indicador da modulação simpática cardíaca; 3) Componente de muito baixa frequência (MBF: entre 0 e 0,04 Hz), relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (AKSELROD et al., 1981; AKSELROD et al., 1985; LONGO et al., 1995; MALLIANI et al., 1991; POMERANZ et al., 1985; TASK FORCE et al., 1996).

Apesar da modulação autonômica cardíaca ser mais comumente analisada por modelos lineares, o interesse por métodos não lineares tem aumentado nos últimos anos. É relatado que os mecanismos que envolvem a regulação cardiovascular são interligados entre si de modo não linear e teoricamente técnicas de análise não lineares poderiam trazer contribuições adicionais. Este tipo de metodologia se diferencia dos métodos tradicionais por considerar principalmente propriedades qualitativas da série temporal de FC (HUIKURI et al., 1999; HUIKURI et al., 2003; JOKINEN et al., 2003; MÄKIKALLIO et al., 2001; MÄKIKALLIO et al., 2002).

Uma ferramenta de análise não linear da VFC que vem sendo utilizada é a análise simbólica, descrita por Porta et al. (2001). Esta metodologia tem se mostrado efetiva na avaliação das modulações simpática e parassimpática induzidas por intervenções farmacológicas ou testes autonômicos específicos, com a finalidade de estimular o SNA (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007).

Para a realização da análise simbólica, a série de iR-R previamente selecionada é distribuída em 6 níveis (0 a 5) e transformada em uma seqüência de símbolos, a partir dos quais são construídos os padrões (seqüências de 3 símbolos). Tais padrões são agrupados em 4 famílias, considerando a quantidade e o tipo de variações existentes entre os símbolos subseqüentes: 1) 0V: padrão sem variação [3 símbolos iguais, por exemplo, (2,2,2) ou (4,4,4)], 2) 1V: padrão com uma variação [2 símbolos subseqüentes iguais e outro diferente, por exemplo, (4,2,2) ou (4,4,3)], 3) 2LV: padrão com 2 variações iguais [os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (5,4,2) ou (1,3,4)], e 4) 2ULV: padrão com 2 variações diferentes [os 3 símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, (4,1,2) ou (3,5,3)]. As freqüências de ocorrência dessas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) são avaliadas, sendo que estudos mostram que o índice simbólico 0V% é relacionado à modulação simpática cardíaca, enquanto o índice 1V% representa a presença simultânea das modulações vagal e simpática, e os índices 2LV% e 2ULV% correspondem à modulação vagal (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007).

Porta et al. (2007) também estudaram o efeito do *tilting*, que é uma manobra de mudança postural passiva de supino para ortostatismo, na VFC por meio da análise simbólica, observando uma estimulação da modulação simpática cardíaca, evidenciada pelos índices 0V%.

Contudo, observamos que ainda não existem na literatura estudos que comparem a modulação autonômica da FC de pessoas idosas aparentemente saudáveis de diferentes gêneros, em repouso e em resposta a manobras de mudança postural de supino para ortostatismo, utilizando a análise simbólica da VFC. Portanto, o presente trabalho tem relevância clínica, visto que com o envelhecimento ocorre um aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, sendo que dentre essas encontra-se as doenças cardiovasculares. Assim, a caracterização da modulação autonômica cardíaca de indivíduos idosos em diferentes condições é importante para se identificar a necessidade de medidas educativas e preventivas, incentivando esta população a práticas de atividades que atenuem os efeitos degenerativos do envelhecimento sobre o sistema cardíaco.

2. ESTUDO I

(Versão em Português com inclusão de ilustrações)

Perseguini NM, Takahashi ACM, Rebelatto JR, Silva E, Borghi-Silva A, Porta A, Montano N, Catai AM. Influência do gênero e da mudança postural na modulação autonômica cardíaca de idosos aparentemente saudáveis: análises espectral e simbólica.

2.1. RESUMO

O objetivo do estudo foi verificar, por métodos lineares e não lineares, a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) de homens e mulheres idosos em resposta à mudança postural de supino para ortostatismo. Foram estudados 14 homens ($66 \pm 3,5$ anos) e 10 mulheres ($65 \pm 3,3$ anos), todos aparentemente saudáveis. Os intervalos R-R e a FC batimento a batimento foram registrados nas posições supina e ortostática. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada por meio dos índices espectrais de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) em unidades absolutas (BF e AF) e unidades normalizadas (BFun e AFun), da razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência (BF/AF). A análise simbólica da VFC (índices 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) e a entropia de Shannon também foram calculadas. Na posição supina, os homens apresentaram maiores valores de BF, BFun e razão BF/AF e menores valores de AFun e índice simbólico 1V% em comparação às mulheres. A entropia de Shannon foi maior no grupo de homens comparado ao grupo de mulheres na posição ortostática. Nos homens, a mudança postural provocou diminuição de BF e aumento da entropia de Shannon. Nas mulheres, houve aumento de BFun e da razão BF/AF e diminuição de AF, AFun e do índice simbólico 2LV% devido à mudança de posição de supino para ortostatismo. Observamos que as mulheres apresentaram aumento da modulação simpática cardíaca com a mudança postural e que, na posição supina, as mulheres apresentaram maior modulação vagal cardíaca e menor modulação simpática cardíaca que os homens. Concluímos que, na faixa etária estudada, as mulheres apresentaram uma resposta mais adequada à mudança postural que os homens, mostrando que a modulação autonômica cardíaca nas mulheres parece estar mais preservada.

2.2. INTRODUÇÃO

A atividade do coração é amplamente modulada pelo sistema nervoso autonômico (SNA) (SZTAJZEL, 2004). Uma importante ferramenta de análise não invasiva da função autonômica cardíaca é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual refere-se às oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, os chamados intervalos R-R (iR-R) (TASK FORCE, 1996). A VFC tem sido muito usada como um fator preditor, sendo que sua redução está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular (BIGGER et al., 1992).

O gênero é um dos fatores que influenciam a VFC. Estudos envolvendo modelos de análise linear mostraram que mulheres apresentam uma maior VFC comparadas a homens da mesma faixa etária, indicando que a população feminina possui maior modulação vagal e menor modulação simpática cardíaca (ANTELMÍ et al., 2004; EVANS et al., 2001; HUIKURI et al., 1996; KUO et al., 1999; NEVES et al., 2006; PIKKUJÄMSÄ et al., 2001). O processo de envelhecimento também interfere na modulação autonômica cardíaca, tendo sido observada redução da VFC com o aumento da idade (BIGGER et al., 1992; CATAI et al., 2002; LAKATTA et al., 2003; LIPSITZ et al., 1990; MELO et al., 2005; ZHANG, 2007). Entretanto, as diferenças de VFC entre os gêneros em indivíduos idosos ainda não estão claras na literatura.

Apesar da VFC ser mais comumente analisada por modelos lineares, o interesse por métodos não lineares tem aumentado nos últimos anos. Esta metodologia se diferencia dos métodos tradicionais porque considera principalmente propriedades qualitativas da série temporal de frequência cardíaca (FC). Os mecanismos que envolvem a regulação cardiovascular são interligados entre si de modo não linear e teoricamente técnicas de análise não lineares poderiam trazer contribuições adicionais (HUIKURI et al., 1999; HUIKURI et al., 2003; JOKINEN et al., 2003; MÄKIKALLIO et al., 2001; MÄKIKALLIO et al., 2002). Uma ferramenta de análise não linear da VFC que vem sendo utilizada é a análise simbólica descrita por Porta et al. (2001). Estudos com bloqueios farmacológicos ou testes autonômicos específicos mostraram que o índice simbólico 0V% está relacionado à modulação simpática, enquanto o índice 1V% corresponde à presença simultânea das modulações vagal e simpática e os índices 2LV% e 2ULV% referem-se à modulação vagal (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007).

Manobras de mudanças posturais de supino para ortostatismo também têm sido utilizadas para a avaliação autonômica da FC. Tal manobra provoca um aumento da modulação simpática, avaliada por metodologia linear – análise espectral (BARANTKE et al., 2008), fato também observado durante manobra postural passiva (*tilting*) utilizando-se de técnica não linear – análise simbólica (PORTA et al., 2007).

No entanto, ainda não existem estudos na literatura que comparem a modulação autonômica cardíaca de pessoas idosas saudáveis de diferentes gêneros em resposta a manobras de mudança postural (supino para ortostatismo), utilizando a análise simbólica da VFC. Além disso, a mudança postural ativa não requer a utilização de uma mesa ortostática, podendo ser realizada ao lado do leito ou da maca (MATSUSHIMA et al., 2004). Ainda, a mudança ativa de supino para ortostatismo é mais funcional e mais comum por ser um movimento postural diário realizado pela maioria das pessoas, diferentemente da manobra postural passiva.

A hipótese de nosso estudo foi de que ambas as metodologias utilizadas para análise da VFC, espectral e simbólica, seriam capazes de detectar possíveis diferenças nas respostas da modulação autonômica cardíaca entre os gêneros, sendo que as mulheres idosas apresentariam menor modulação simpática e maior modulação vagal comparadas aos homens idosos. Além disso, a manobra de mudança postural de supino para ortostatismo provocaria uma estimulação da modulação autonômica simpática, como tem sido observado em outras faixas etárias já avaliadas em outros estudos.

Assim, o objetivo do estudo foi verificar, por métodos lineares e não lineares, o comportamento da modulação autonômica da FC de homens e mulheres idosos em resposta à mudança postural de supino para ortostatismo.

2.3. METODOLOGIA

Sujeitos

Foram selecionados 36 voluntários idosos (21 homens e 15 mulheres) na faixa etária de 60 a 75 anos. Destes, 24 sujeitos concluíram o estudo, sendo: 14 homens ($66,1 \pm 3,5$ anos) e 10 mulheres ($65,3 \pm 3,3$ anos). Ressalta-se que no Brasil são considerados idosos os indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos, segundo o artigo 1º da Lei 10.741/03 do Estatuto do Idoso (2003).

A figura 1 mostra o fluxograma representando a perda amostral do estudo I, bem como suas razões.

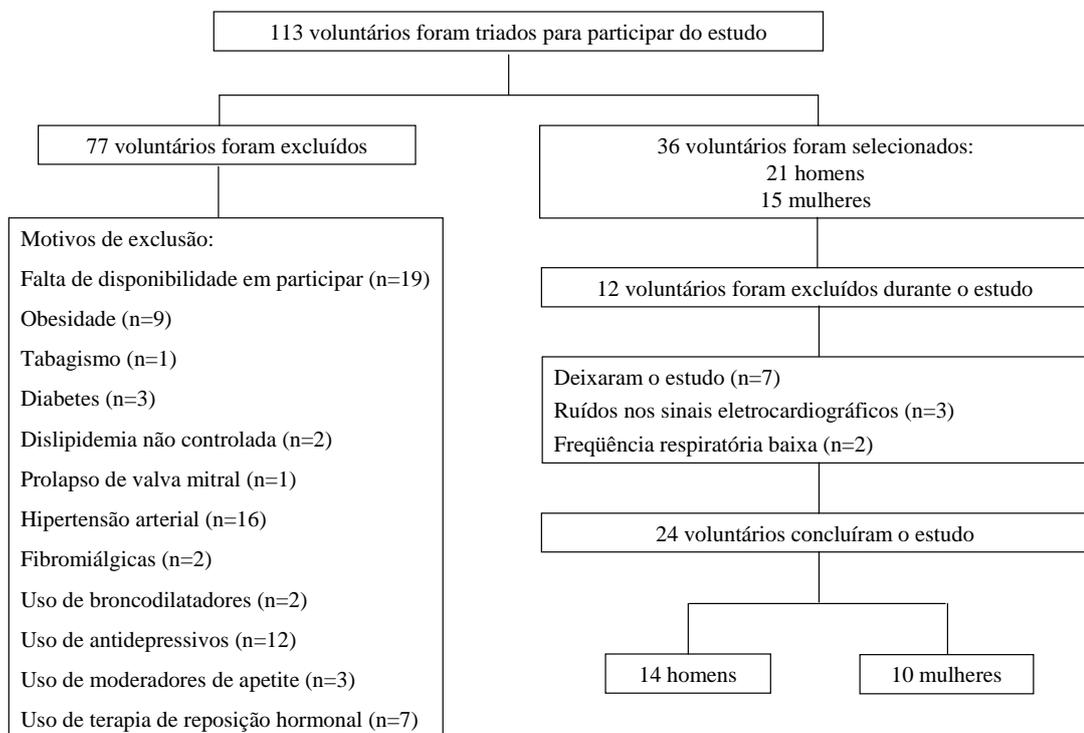


Figura 1: Fluxograma do estudo I mostrando a perda amostral.

Todos os voluntários foram considerados saudáveis segundo anamnese, avaliação física, exames laboratoriais, além de eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações e teste ergométrico clínico, ambos realizados por um médico cardiologista. Todas as mulheres foram clinicamente diagnosticadas como no período pós-menopausa e não faziam uso de terapia de reposição hormonal. Todos os sujeitos incluídos no estudo não apresentavam anormalidades nos sistemas cardiovascular e respiratório. O ECG não apresentou alterações

isquêmicas ou arritmias tanto em repouso como durante o teste ergométrico clínico. Foram excluídos do estudo indivíduos: fumantes, etilistas, usuários de drogas ilícitas, diabéticos, hipertensos e portadores de alterações neurológicas, cardiovasculares ou respiratórias.

Com relação ao uso de medicamentos, os homens não faziam uso de tipo algum. Já entre as mulheres, 4 faziam reposição de cálcio, 3 utilizavam medicamento para controle da atividade da tireóide (hipotireoidismo) e 1 fazia o uso de sinvastatina para controle da dislipidemia. É importante ressaltar que o hipotireoidismo e a dislipidemia apresentados pelas voluntárias estavam totalmente controlados pelo uso dos medicamentos, verificado a partir de exames laboratoriais periódicos. Além disso, estudos envolvendo indivíduos com hipotireoidismo mostraram que a terapia endócrina restaurando o eutireoidismo normaliza a VFC (analisada nos domínios do tempo e da frequência) para valores similares aos de sujeitos sem disfunção alguma (CACCIATORI et al., 2000; GALETTA et al., 2008; KAHALY, 2000; XING et al., 2001).

Aspectos Éticos

Todos os voluntários foram informados e orientados a respeito dos procedimentos realizados neste estudo, assim como do caráter não invasivo dos experimentos. Após a livre aceitação em participar da pesquisa, todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (parecer número 326/2008).

Procedimentos Experimentais

Todos os sujeitos foram avaliados no período matutino, considerando-se as influências do ciclo circadiano. Os experimentos foram realizados em sala climatizada, controlando-se a temperatura ambiente (21-24°C) e a umidade relativa do ar (40-60%), para que não houvesse interferência dessas condições nos resultados dos testes de todos os participantes.

Os voluntários foram orientados para na véspera e no dia do teste não ingerir bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (chá, café e outros), fazer uma refeição leve até duas horas antes da avaliação, evitar exercícios extenuantes e dormir bem no dia anterior. No dia da realização dos testes experimentais, as condições relacionadas ao estado de saúde do voluntário foram observadas anteriormente ao início do experimento, para verificar a ocorrência de uma noite de sono regular e para confirmar se as variáveis FC e pressão arterial (PA) estavam dentro dos

limites normais. Precedendo a realização do experimento, foi feita uma familiarização com os equipamentos e o procedimento experimental, com a finalidade de reduzir a ansiedade e a expectativa do voluntário.

Protocolo Experimental

O voluntário permaneceu em repouso na posição supina por 10 minutos. Após este período, o indivíduo foi orientado a realizar a mudança postural de supino para ortostatismo, permanecendo por mais 10 minutos nessa posição. Durante estes períodos, os sinais eletrocardiográficos foram captados por meio da derivação MC5 modificada, na qual o pólo negativo foi posicionado no manúbrio esternal, o pólo positivo na região do 5º espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda e o terra no 5º espaço intercostal direito. Os iR-R (ms) e a FC batimento a batimento foram registrados e armazenados. Os sinais eletrocardiográficos foram captados por um monitor cardíaco de 1 canal (TC -500, ECAFIX) acoplado a um conversor analógico digital Lab - PC+ (National Instruments, Co), que constituiu numa interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador Pentium III. A partir da interface, o sinal analógico do eletrocardiograma foi convertido em valores binários para o acesso no microcomputador, por meio de um programa de processamento dos sinais digitalizados (SILVA et al., 1994). A figura 2 ilustra a tela de captação da FC batimento a batimento durante 10 minutos na posição supina e 10 minutos na posição ortostática.

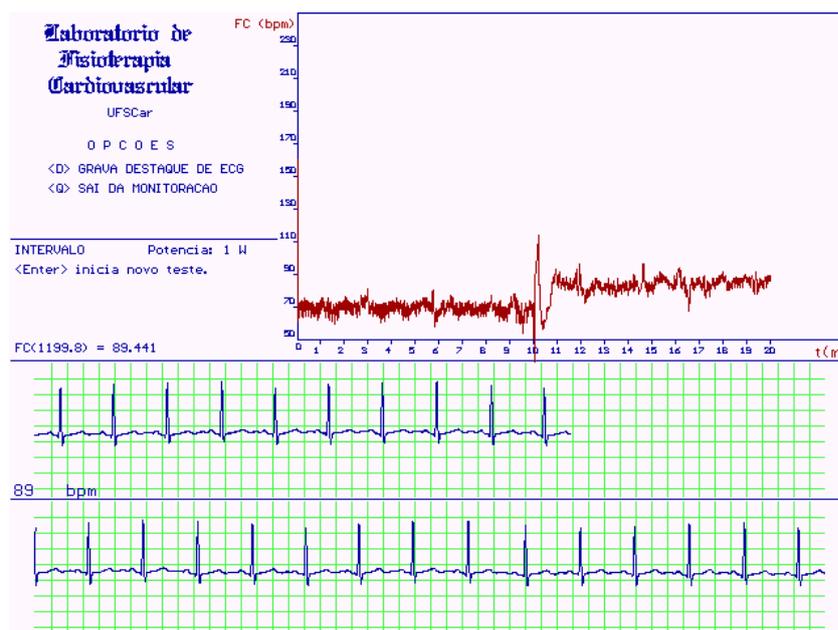


Figura 2: Ilustração da tela de captação da FC, batimento a batimento, durante 10 minutos de repouso na posição supina e 10 minutos de repouso na posição ortostática.

Simultaneamente à coleta dos sinais eletrocardiográficos nas posições supina e ortostática, foi realizada a coleta da frequência respiratória (FR) por meio do sistema ergoespirométrico (CPX/D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA), utilizando-se como interface uma máscara facial de neoprene. O voluntário foi orientado a manter respiração espontânea durante todo o procedimento. No início e no final do experimento foi aferida a PA de todos os voluntários, pelo método auscultatório. A figura 3 ilustra o procedimento experimental.

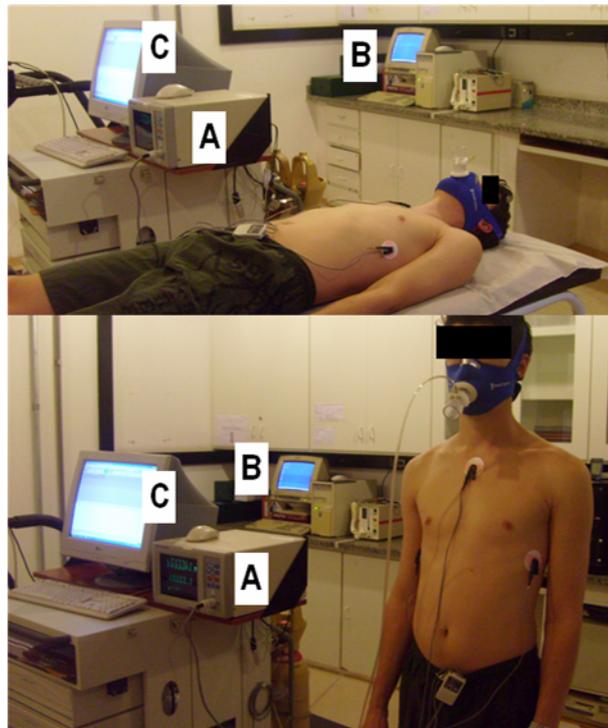


Figura 3: Ilustração do procedimento experimental realizado nas posições supina e ortostática.

A) monitor cardíaco; B) sistema de captação da frequência cardíaca batimento a batimento; C) sistema ergoespirométrico.

Análise dos Dados

Para cada uma das posições estudadas (supina e ortostática) foram selecionadas seqüências de iR-R em um comprimento de 250 pontos para cada voluntário. Os trechos de séries de iR-R de maior estabilidade foram escolhidos, descartando-se trechos iniciais e finais, sendo que o mesmo trecho foi utilizado tanto para a análise espectral quanto para a análise simbólica da VFC. A média e a variância da série de iR-R também foram calculadas.

Análise Espectral da VFC

A análise linear da VFC no domínio da frequência foi realizada por meio do método autorregressivo (MALLIANI et al., 1991; PAGANI et al., 1986) aplicado à seqüência de iR-R previamente selecionada. Foram considerados os dois principais componentes espectrais: baixa frequência (BF - entre 0,04 e 0,15 Hz) e alta frequência (AF - entre 0,15 e 0,50 Hz), representativos das modulações cardíacas simpática e vagal, respectivamente (TASK FORCE, 1996). A FR foi verificada para assegurar que esta se encontrava dentro da banda de AF. Isto aconteceu com todos os voluntários, exceto 1 homem e 1 mulher que foram excluídos do estudo. Os componentes espectrais foram expressos em unidades absolutas (BF e AF), em unidades normalizadas (BFun e AFun) e razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência (BF/AF). A normalização das variáveis consistiu na divisão de um dado componente espectral (BF ou AF) pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 Hz, multiplicando-se a razão por 100 (MALLIANI et al., 1991; PAGANI et al., 1986).

Análise Simbólica da VFC

A análise não linear da VFC pela análise simbólica, descrita por Porta et al. (2001), foi realizada por meio da distribuição da série de iR-R em 6 níveis (0 a 5), transformando-a em uma seqüência de símbolos, a partir dos quais houve a construção de padrões (seqüência de 3 símbolos), como demonstrado na figura 4A. Todos os possíveis padrões foram agrupados sem perdas em 4 famílias, de acordo com o número e o tipo de variações entre os símbolos subseqüentes: 1) 0V: padrão sem variação [3 símbolos iguais, por exemplo, (2,2,2) ou (4,4,4)], 2) 1V: padrão com uma variação [2 símbolos subseqüentes iguais e outro diferente, por exemplo, (4,2,2) ou (4,4,3)], 3) 2LV: padrão com 2 variações iguais [os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (5,4,2) ou (1,3,4)], e 4) 2ULV: padrão com 2 variações diferentes [os 3 símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, (4,1,2) ou (3,5,3)] (Figura 4B). As frequências de ocorrência destas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) foram avaliadas neste estudo, sendo que trabalhos anteriores envolvendo bloqueios farmacológicos e testes autonômicos (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007) mostraram que o índice 0V% está relacionado à modulação simpática, enquanto o índice 1V% representa a presença simultânea das modulações vagal e simpática e os índices 2LV% e 2ULV% relacionam-se à modulação parassimpática.

Outra variável calculada foi a Entropia de Shannon (ES) que representa a complexidade de distribuição dos padrões (PORTA et al., 2001).

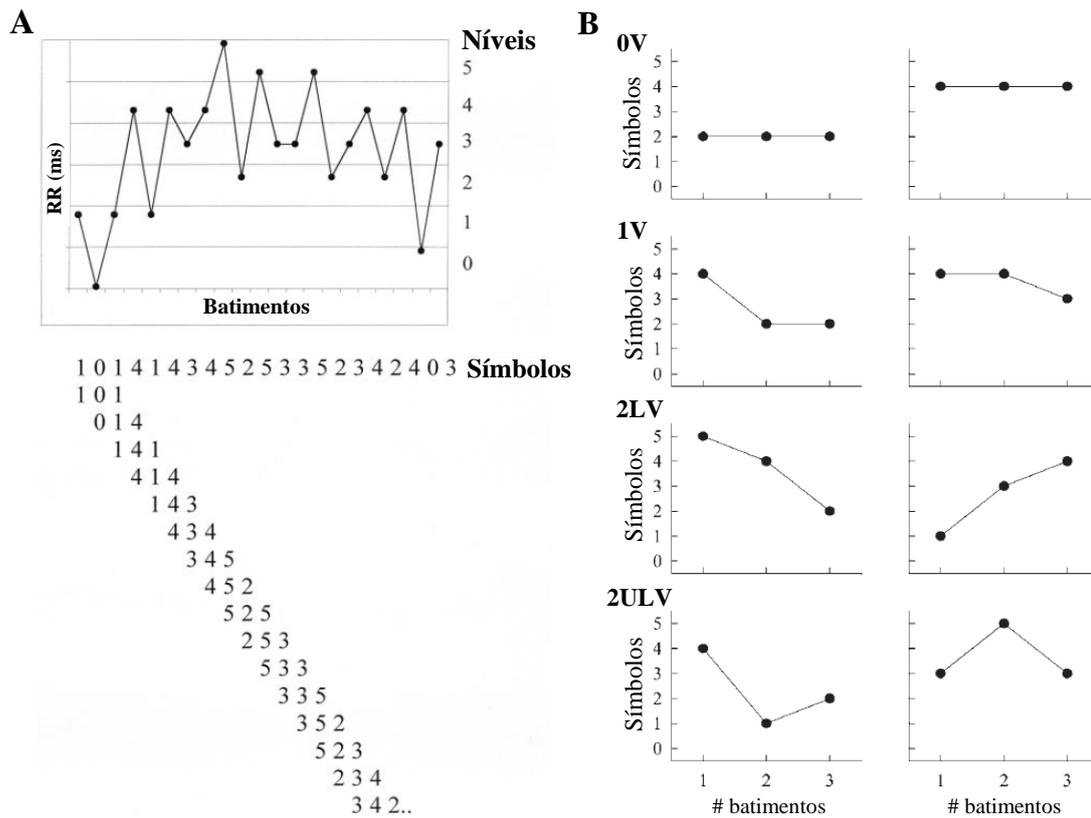


Figura 4: Análise Simbólica. A - Ilustração resumida do método de análise simbólica. As séries de RR foram uniformemente distribuídas em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número) e o padrão com comprimento de 3 símbolos foram construídos. B - Representação de exemplos de padrões sem variações (0V), padrões com uma variação (1V), padrões com duas variações similares (2LV) e padrões com duas variações diferentes (2ULV). Adaptado de Porta et al. (2007) *Am J Physiol Heart Circ Physiol* e Guzzetti et al. (2005) *Circulation*.

Análise estatística

Os dados antropométricos foram analisados pelo teste t não pareado. O efeito do gênero sobre a média e a variância dos iR-R, entropia de Shannon, índices espectrais e índices simbólicos foi analisado pelo teste t para amostras não pareadas ou pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney* quando apropriado. O efeito da posição sobre as mesmas variáveis foi analisado pelo teste t pareado ou pelo teste não paramétrico de *Wilcoxon* quando adequado. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão. Para todas as análises estatísticas foi utilizado o *software* *Sigmaplot for Windows* versão 11.0 e considerado o nível de significância de 0,05.

2.4. RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentadas as características antropométricas dos grupos estudados. Os homens apresentaram massa corporal e estatura significativamente maiores que as mulheres. A idade e os valores de índice de massa corporal (IMC) não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1: Características antropométricas dos grupos de homens e de mulheres.

| Características | Homens | Mulheres |
|-------------------------------|---------------|-----------------|
| Idade (anos) | 66 ± 3,5 | 65 ± 3,3 |
| Massa Corporal (Kg) | 70,1 ± 7,1 | 61,4 ± 9,8* |
| Estatura (m) | 1,7 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1* |
| IMC (Kg/m²) | 25,2 ± 2,0 | 25,3 ± 3,6 |

Valores expressos em média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corporal. *p<0,05 comparado ao grupo de homens (Teste t não pareado).

A tabela 2 mostra os resultados das análises espectral e simbólica da VFC referentes à manobra de mudança postural. Observamos efeito do gênero na média dos iR-R nas posições supina e ortostática, sendo que os homens apresentaram maiores valores que as mulheres. O efeito do gênero também foi encontrado na posição supina em BF, BFun e na razão BF/AF, os quais foram maiores nos homens comparados às mulheres. A análise da entropia de Shannon na posição ortostática mostrou que os homens têm maior complexidade que as mulheres. Por outro lado, as mulheres apresentaram maiores valores de AFun e do índice simbólico 1V% que os homens na posição supina.

O efeito da posição sobre a VFC também pode ser observado na tabela 2. Encontramos uma diminuição da média dos iR-R tanto nas mulheres quanto nos homens na mudança de supino para ortostatismo. A variância dos iR-R e o componente espectral BF também diminuíram com a manobra postural entre os homens. O contrário aconteceu com a entropia de Shannon que foi maior em ortostatismo que em supino no grupo de homens. Nas mulheres, houve aumento de BFun e da razão BF/AF devido à mudança de posição de supino para em pé. No entanto, as variáveis AF, AFun e o índice simbólico 2LV% foram menores em ortostatismo quando comparados à posição supina entre as mulheres.

A figura 5 representa a resposta percentual dos índices da VFC à mudança postural de supino para ortostatismo em relação aos valores basais da posição supina, ou seja, $[(\text{Variável}_{\text{ortostatismo}} - \text{Variável}_{\text{supino}}) / \text{Variável}_{\text{supino}}] \times 100$. Observamos que as mulheres apresentaram respostas percentuais significativamente maiores dos índices BFun, 0V% e 2LV%. Para as variáveis BFun e 0V%, a resposta percentual foi positiva, indicando que a mudança postural provocou aumento destes índices, enquanto que para a variável 2LV% a resposta foi negativa, demonstrando uma diminuição com a realização da manobra.

Tabela 2: Variabilidade da frequência cardíaca pelas análises espectral e simbólica nas posições supina e ortostática nos grupos de homens e de mulheres.

| | Homens (n=14) | | Mulheres (n=10) | | Efeito do Gênero | | Efeito da Posição | |
|---------------------------------------|---------------|--------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | Supino | Ortostatismo | Supino | Ortostatismo | Supino | Ortostatismo | Homens | Mulheres |
| Média dos iR-R (ms) | 999,5±104,0 | 925,4±99,8 | 883,5±83,2 | 806,4±70,5 | 0,012 | 0,004 | 0,006 | 0,002 |
| Variância dos iR-R (ms ²) | 1357,8±1090,0 | 1017,4±752,9 | 681,1±474,5 | 711,9±401,8 | 0,169 | 0,396 | 0,025 | 0,879 |
| Análise Espectral | | | | | | | | |
| BF (ms ²) | 591,6±792,5 | 248,5±205,8 | 92,9±125,4 | 155,4±166,1 | 0,018 | 0,279 | 0,042 | 0,075 |
| BFun (un) | 57,6±31,2 | 54,2±25,7 | 24,6±19,7 | 49,9±20,5 | 0,008 | 0,666 | 0,707 | 0,012 |
| AF (ms ²) | 271,0±271,3 | 160,0±122,4 | 261,5±308,3 | 94,2±55,5 | 0,977 | 0,128 | 0,104 | 0,014 |
| AFun (un) | 40,5±30,6 | 43,8±26,7 | 72,5±18,5 | 47,6±20,1 | 0,008 | 0,710 | 0,706 | 0,011 |
| Razão BF/AF | 4,1±4,8 | 2,6±3,3 | 0,5±0,5 | 1,7±2,1 | 0,018 | 0,539 | 0,310 | 0,020 |
| Entropia de Shannon | 3,3±0,5 | 3,5±0,4 | 3,5±0,4 | 3,3±0,2 | 0,318 | 0,033 | 0,039 | 0,464 |
| Análise Simbólica | | | | | | | | |
| 0V% | 30,0±13,6 | 25,9±12,5 | 20,4±12,2 | 29,2±11,7 | 0,089 | 0,508 | 0,252 | 0,074 |
| 1V% | 46,0±5,5 | 48,5±5,6 | 52,7±6,2 | 50,8±5,3 | 0,010 | 0,314 | 0,077 | 0,463 |
| 2LV% | 9,0±4,3 | 9,9±4,9 | 14,1±10,7 | 7,0±3,3 | 0,123 | 0,114 | 0,490 | 0,038 |
| 2ULV% | 15,0±8,0 | 15,8±5,4 | 12,8±3,8 | 12,1±6,1 | 0,435 | 0,133 | 0,712 | 0,672 |

Valores expressos em média ± desvio padrão. AF: alta frequência; AFun: alta frequência em unidades normalizadas; BF: baixa frequência; BFun: baixa frequência em unidades normalizadas; BF/AF: razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência; TRH: terapia de reposição hormonal; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com 2 variações iguais; 2ULV: padrão com 2 variações diferentes. Efeito do gênero: teste t não pareado ou teste de *Mann-Whitney*; Efeito da posição: teste t pareado ou teste de *Wilcoxon*.

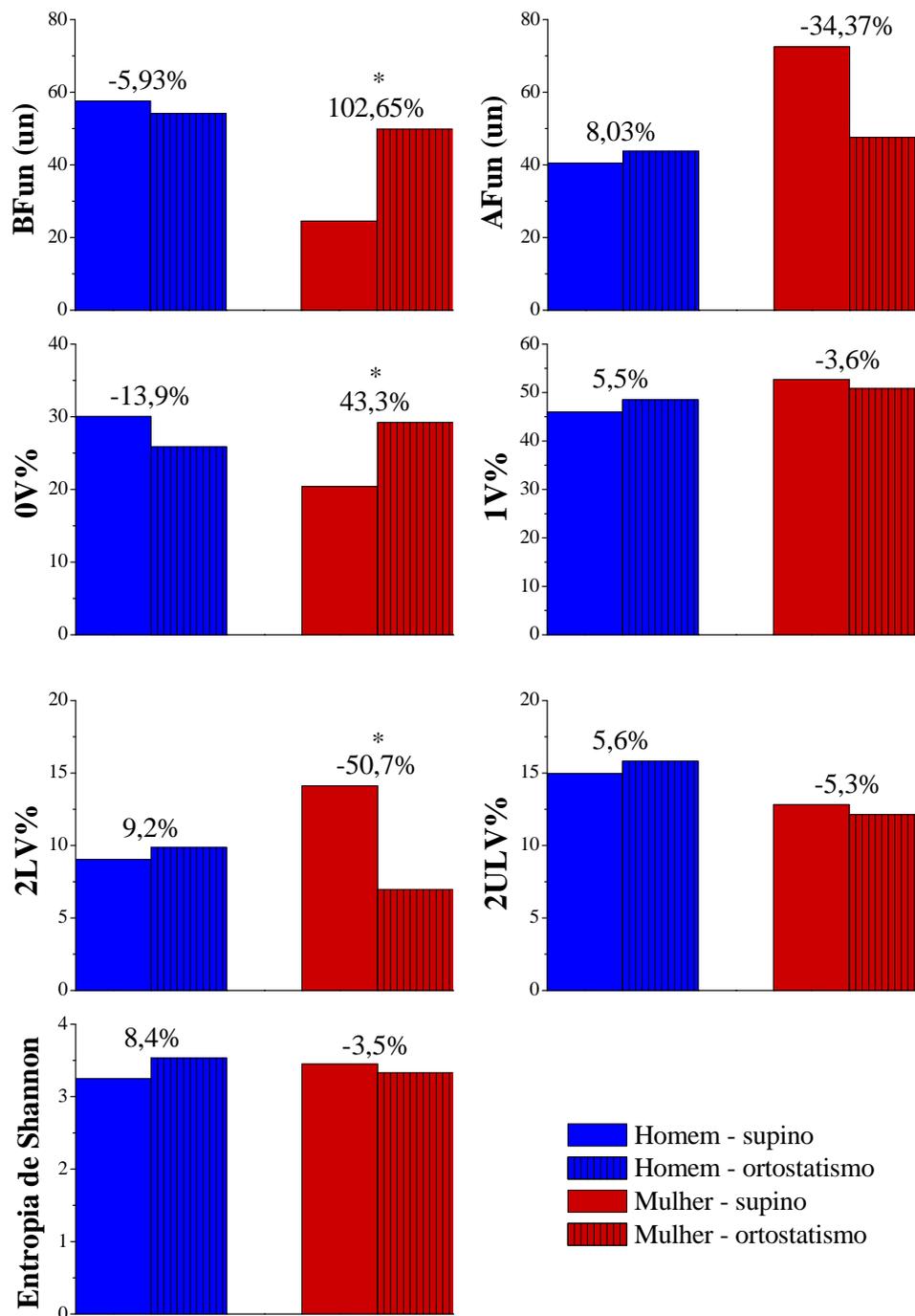


Figura 5: Valores percentuais em resposta à mudança postural em comparação aos valores basais da posição supina, dos grupos de homens e mulheres. Índices espectrais (BFun: baixa frequência em unidades normalizadas; AFun: alta frequência em unidades normalizadas), índices simbólicos (0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com 2 variações iguais; 2ULV: padrão com 2 variações diferentes) e entropia de Shannon. * $p < 0,05$ comparado ao grupo de homens (Teste t não pareado ou teste de *Mann-Whitney*).

2.5. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) na manobra de mudança postural de supino para ortostatismo, os homens não mostraram modificações nos índices representativos do simpático uma vez que já apresentavam modulação simpática aumentada na postura supina; 2) as mulheres apresentaram aumento da modulação simpática cardíaca com a mudança postural; 3) na posição supina, as mulheres apresentaram maior modulação vagal e menor modulação simpática cardíaca que os homens; 4) tanto a análise linear quanto a não linear mostraram diferenças entre os dois grupos, no entanto, na faixa etária estudada, tais diferenças foram mais evidenciadas pela análise linear.

Efeito do Gênero

Com relação à análise da modulação autonômica cardíaca entre os homens e as mulheres nas posições supina e ortostática, observamos o efeito do gênero sobre a VFC. As mulheres apresentaram maior modulação vagal e menor modulação simpática que os homens na posição supina, fatos esses evidenciados pelos maiores valores de AFun e menores valores de BFun e da razão BF/AF apresentado pelas mulheres. Na literatura, o número de estudos envolvendo comparação entre os gêneros na análise da VFC em resposta a manobras posturais é escasso, principalmente com a população idosa, a qual foi considerada neste estudo.

Barantke et al. (2008) observaram que os componentes de BF em unidades normalizadas foram significativamente maiores nos homens comparados as mulheres, tanto em supino quanto em ortostatismo. Ainda, observaram um desvio na razão BF/AF no sentido do componente de BF entre os homens, sugerindo uma modulação simpática maior nesses indivíduos que nas mulheres nas duas posições. Já os componentes da banda de AF em unidades normalizadas foram estatisticamente maiores nas mulheres em ambas as posições. Assim, as mulheres teriam uma modulação vagal mais pronunciada tanto em supino quanto em ortostatismo. O mesmo foi encontrado por Fagard et al. (1999). No entanto, estes estudos avaliaram a resposta autonômica cardíaca à manobra de mudança postural em indivíduos de ambos os gêneros desde a fase da adolescência até cerca de 90 anos, sem diferenciá-los com relação à idade, diferentemente do nosso estudo no qual avaliamos uma faixa etária específica.

Na faixa etária avaliada no presente estudo, foram observadas diferenças entre os gêneros nos índices de VFC somente na posição supina, sugerindo que pelo fato dos homens já apresentarem uma VFC com modulação simpática mais pronunciada na posição supina, a

manobra de mudança postural não tenha estimulado de maneira significativa a modulação do sistema nervoso simpático destes indivíduos. Por outro lado, as mulheres tiveram uma resposta bastante evidente em relação à mudança de postura, fazendo com que seus valores dos índices da VFC em ortostatismo fossem similares aos dos homens. As mulheres também apresentaram o índice simbólico 1V% maior que os homens na posição supina, sendo que Porta et al. (2001) revelaram que este índice corresponde à presença simultânea das oscilações de baixa e alta frequência, ou seja, das modulações cardíacas simpática e vagal.

Efeito da Mudança Postural

Com relação ao efeito da mudança postural de supino para ortostatismo na VFC, nossos resultados mostraram uma diminuição da média dos iR-R dos homens e das mulheres, sendo que a variância dos iR-R diminuiu somente entre os homens. Os componentes espectrais AFun foram maiores na posição supina comparada à posição ortostática apenas nas mulheres, indicando uma redução da modulação parassimpática provocada pela manobra de mudança postural nesse grupo. Fagard et al. (1999) também encontraram redução da modulação vagal evidenciada pela redução dos índices de AF, porém essa modificação ocorreu em ambos os sexos e não somente nas mulheres, como observado em nosso estudo. No entanto, esses autores avaliaram uma ampla faixa etária (25 a 89 anos), o que pode ter causado a diferença com relação aos nossos resultados.

As mulheres avaliadas no presente estudo, mesmo estando no período pós-menopausa, parecem ter apresentado uma resposta mais adequada à manobra de mudança postural quando comparadas aos homens, sugerindo que a modulação autonômica da FC esteja mais preservada nas mulheres. Outro fato que parece contribuir para esta hipótese é o aumento dos componentes espectrais de BFun conforme a mudança da postura somente entre as mulheres, indicando um aumento da modulação simpática nesse grupo, com conseqüentes valores da razão BF/AF maiores em ortostatismo que em supino. Essa estimulação da modulação do sistema nervoso simpático em resposta à manobra postural também foi encontrada em outros estudos envolvendo diferentes populações (FAGARD et al., 1999; MONTANO et al., 1994; PORTA et al., 2007).

Observamos ainda o efeito da mudança postural no índice simbólico 2LV% no grupo das mulheres, o qual sofreu uma redução com a mudança de supino para ortostatismo, indicando, talvez, a diminuição da modulação vagal ocorrida nessas voluntárias e também evidenciada pela redução dos índices espectrais AF e AFun. Segundo Porta et al. (2001) e

Porta et al. (2007), o índice 2LV%, assim como o 2ULV%, também está relacionado aos componentes de ondas rápidas que correspondem à modulação parassimpática.

Com relação à análise da entropia de Shannon, foram encontrados efeitos tanto do gênero quanto da mudança postural. Na posição ortostática, os homens apresentaram maior complexidade que as mulheres. Ainda, a entropia de Shannon aumentou conforme a mudança de postura no grupo de homens, sendo que a complexidade foi maior na posição ortostática que na supina. Uma possível explicação para esses achados é devido ao fato de a mudança postural não ter induzido aumento da modulação simpática, o que pode ser observado pela redução do componente espectral BF apresentada pelos homens. Ressalta-se que esta variação pode ter interferido nos valores de entropia, visto que uma redução da modulação simpática poderia aumentar a complexidade. Além disso, é possível que existam outros fatores, como quimiorreceptores, metaborreceptores e barorreflexo, contribuindo para as respostas apresentadas. Entretanto, estes fatores não foram estudados no presente estudo.

A análise da entropia de Shannon mostrou não haver efeito da mudança postural no grupo de mulheres, demonstrando que a VFC foi qualitativamente similar nas duas posições estudadas (supina e ortostática). Em outras palavras, houve uma similaridade na forma de distribuição dos padrões. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre homens e mulheres na posição supina com relação à entropia de Shannon, o que mostra que a modulação autonômica cardíaca foi qualitativamente similar entre os gêneros, apesar de a análise espectral ter mostrado diferenças quantitativas.

Análises Espectral e Simbólica da VFC

Quanto às metodologias utilizadas para a análise da VFC, observamos que, na amostra de idosos estudados, as duas técnicas revelaram diferenças entre os gêneros. No entanto, a análise linear mostrou tais diferenças em maior número.

Porta et al. (2007) relataram que a análise espectral é estritamente baseada na definição de bandas de frequência, cujos limites inferiores e superiores são fixados convencionalmente. Além disso, os índices espectrais são favoráveis apenas em condições caracterizadas por mudanças recíprocas nas modulações simpática e parassimpática. De fato, os componentes de BF e AF expressos em unidades normalizadas (BFun e AFun) e a razão BF/AF foram propostos para a hipótese de que um aumento da modulação simpática corresponda à uma diminuição da modulação vagal em igual proporção. Por isso, Porta et al. (2001) propuseram uma nova ferramenta baseada na análise simbólica para a avaliação da

VFC, a qual apresenta potencial para detectar modificações não-recíprocas nas modulações simpática e parassimpática ou mudanças recíprocas com diferentes magnitudes, visto que a soma de todos os parâmetros simbólicos é igual a 100% ($0V\% + 1V\% + 2LV\% + 2UV\% = 100\%$).

No presente estudo, a análise simbólica (metodologia não linear) detectou apenas uma possível redução da modulação parassimpática decorrente da mudança postural, evidenciada pelo índice 2LV%. Além disso, observamos que o índice 1V% foi maior no grupo de mulheres na posição supina. Considerando que este índice corresponde à presença simultânea das oscilações de baixa (modulação simpática) e alta (modulação parassimpática) frequência, é possível ter havido uma predominância das oscilações de alta frequência, indicativa da modulação vagal, concordando com as respostas observadas na análise espectral.

Por outro lado, os índices 0V% e 2ULV%, referidos na literatura como representativos da modulação simpática e da modulação vagal cardíaca (GUZZETI et al., 2005; PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007), permaneceram sem alterações significativas. Apesar disso, a análise simbólica tem sido efetiva na avaliação da modulação autonômica cardíaca em outros estudos envolvendo diferentes populações, como por exemplo: sujeitos saudáveis, pacientes com implante de cardioversor-desfibrilador, pacientes com mielopatias e pacientes com depressão.

Desta maneira, a análise simbólica, assim como outros métodos não lineares, difere da metodologia tradicional por considerar propriedades qualitativas da série de iR-R. Os mecanismos que envolvem a regulação cardiovascular são interconectados por uma teoria não linear e, por isso, métodos de análise não lineares poderiam prover informações adicionais. Por esse motivo, o presente estudo foi importante para verificar a aplicabilidade da análise simbólica na população idosa. Ainda, de acordo com Voss et al. (2009), a combinação de parâmetros não lineares com parâmetros lineares padrões normalmente melhoram o desempenho da análise da VFC.

Implicações clínicas: O estudo da VFC por métodos de análise lineares e não lineares é importante para o conhecimento do comportamento da modulação autonômica cardíaca em diferentes situações. O fato dos homens idosos não terem apresentado uma resposta adequada à mudança postural, associado ao fato destes indivíduos já terem uma menor VFC quando comparados às mulheres da mesma faixa etária, nos faz considerar o processo de envelhecimento, o qual pode influenciar negativamente a modulação autonômica da FC nessa população. Considerando, ainda, que uma redução da VFC pode estar associada a altas taxas

de morbidade e mortalidade cardiovasculares (BIGGER et al., 1992), constatamos um importante impacto clínico para a população idosa. Por esta razão, os idosos deveriam ser fortemente encorajados à prática de treinamento físico aeróbio, que, sabidamente melhora a modulação autonômica cardíaca, levando ao aumento da modulação vagal, atenuando assim os efeitos do envelhecimento (MELO et al., 2005).

É importante ressaltar que métodos não lineares para avaliação da VFC têm sido pouco utilizados para a comparação de indivíduos de diferentes gêneros. Especificamente, este é o primeiro estudo utilizando análise simbólica e entropia de Shannon para análise de trechos de iR-R de curta duração, na tentativa de comparar qualitativamente a modulação autonômica cardíaca de sujeitos idosos dos gêneros masculino e feminino. Ainda, de acordo com Voss et al. (2009), um único parâmetro não é capaz de descrever suficientemente sistemas fisiológicos complexos, como o controle da FC. Por essa razão, o uso de técnicas multivariadas deve ser considerado, sendo que parâmetros não lineares em combinação a parâmetros lineares padrões tornam a análise da VFC mais eficaz.

Com base nos nossos resultados, concluímos que, na faixa etária estudada, as mulheres apresentaram uma resposta mais adequada à manobra de mudança postural quando comparadas aos homens, mostrando que a modulação autonômica cardíaca das mulheres parece estar mais preservada.

3. ESTUDO II

Perseguini NM, Takahashi ACM, Rebelatto JR, Silva E, Borghi-Silva A, Porta A, Montano N, Catai AM. Análises espectral e simbólica da modulação autonômica cardíaca de idosos aparentemente saudáveis em repouso: comparação entre gêneros.

3.1. RESUMO

O objetivo do estudo foi verificar, por métodos lineares e não lineares, a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) de homens idosos e mulheres idosas com e sem terapia de reposição hormonal (TRH). Foram avaliados 15 homens ($66 \pm 3,4$ anos), 13 mulheres sem TRH ($64 \pm 3,5$ anos) e 7 mulheres com TRH ($61 \pm 2,1$ anos), todos aparentemente saudáveis, sendo que as mulheres foram clinicamente diagnosticadas no período pós-menopausa. Os intervalos R-R e a FC batimento a batimento foram registrados na posição supina. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada por meio dos índices espectrais de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) em unidades absolutas (BF e AF) e unidades normalizadas (BFun e AFun), da razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência (BF/AF). A análise simbólica da VFC (índices 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) e a entropia de Shannon também foram calculadas. A análise mostrou que as mulheres sem uso de TRH apresentaram maior AFun e menores BFun, razão BF/AF e índice simbólico 0V% comparadas aos homens e nenhuma diferença foi observada em relação ao grupo de mulheres em uso de TRH. Concluímos que as mulheres não usuárias de TRH parecem ter uma maior modulação vagal e uma menor modulação simpática cardíaca quando comparadas aos homens, sendo que o uso de TRH parece não oferecer vantagens com relação à modulação autonômica cardíaca de mulheres idosas.

3.2. INTRODUÇÃO

O envelhecimento causa uma série de alterações funcionais e fisiológicas, principalmente do sistema cardiovascular, a causa da maior morbidade e mortalidade desta faixa etária (ZASLAVSKY et al., 2002). Uma dessas alterações ocorre com o sistema nervoso autonômico (SNA), que atua através de seus ramos simpático e vagal nas células do marcapasso do nodo sinusal (LOPES et al., 2007). Por essa razão, uma ferramenta de análise não invasiva da modulação autonômica cardíaca utilizada é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual se refere às oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, os chamados intervalos R-R (iR-R) (TASK FORCE, 1996).

A modulação autonômica cardíaca é influenciada pelo envelhecimento, sendo observada redução da VFC com o aumento da idade (BIGGER et al., 1992; CATAI et al., 2002; LAKATTA et al., 2003; LIPSITZ et al., 1990; MELO et al., 2005; ZHANG, 2007). Ainda deve ser considerado que o processo de envelhecimento nas mulheres adquire características próprias quando comparadas à população masculina, devido às alterações hormonais ocorridas na fase pós-menopausa (LATHAM et al., 2004). O aumento da incidência de eventos cardiovasculares nessas mulheres tem sido relacionado com o hipoestrogenismo típico desse período (GREENDALE et al., 1999).

A terapia de reposição hormonal (TRH) está associada a uma redução na incidência de doenças coronarianas e na mortalidade devido a doenças cardiovasculares (STAMPFER et al., 1991). Estudos com animais e/ou humanos mostraram que a TRH pode afetar o metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas (ROSS et al., 1989) e a formação das placas ateroscleróticas (ADAMS et al., 1990). Tem sido relatado que as mulheres submetidas à TRH apresentam menor pressão arterial (DE MEERSMAN et al., 1998; VONGPATANASIN et al., 2001), diminuição da frequência cardíaca (FC) (VONGPATANASIN et al., 2001), aumento da sensibilidade do barorreflexo (DE MEERSMAN et al., 1998; HUIKURI et al., 1996) e maior VFC (HUIKURI et al., 1996).

Outro fator que exerce influência na modulação autonômica cardíaca é o gênero. Estudos mostram que mulheres apresentam uma maior VFC comparadas a homens da mesma faixa etária, indicando que a população feminina possui maior modulação vagal e menor modulação simpática cardíaca (ANTELMÍ et al., 2004; EVANS et al., 2001; HUIKURI et al., 1996; KUO et al., 1999; PIKKUJÄMSÄ et al., 2001). Ainda, Neves et al. (2006) relataram que mulheres pós-menopausa sem uso de TRH têm uma maior VFC em relação a homens de

meia-idade, revelando uma modulação vagal mais pronunciada e uma menor modulação simpática.

A VFC é mais comumente estudada por métodos de análise lineares, como a análise espectral. No entanto, o interesse por metodologias não lineares tem aumentado nos últimos anos, visto que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular são interligados entre si de modo não linear e teoricamente técnicas de análise não lineares poderiam trazer contribuições adicionais (HUIKURI et al., 1999; HUIKURI et al., 2003; JOKINEN et al., 2003; MÄKIKALLIO et al., 2001; MÄKIKALLIO et al., 2002). Assim, Porta et al. (2001) desenvolveram uma técnica não linear, a análise simbólica, que tem sido efetiva na avaliação das modulações cardíacas simpática e vagal, por meio dos índices 0V% e 2ULV%, respectivamente (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007).

No entanto, ainda não existem estudos na literatura que comparem, por meio da análise simbólica, a modulação autonômica cardíaca de homens idosos e mulheres idosas em uso ou não de TRH. A hipótese de nosso estudo foi de que ambas as metodologias utilizadas para análise da VFC, espectral e simbólica, fossem capazes de detectar possíveis diferenças nas respostas entre os gêneros na modulação autonômica cardíaca, sendo que as mulheres apresentariam menor modulação simpática e maior modulação vagal comparadas aos homens. Ainda, que as mulheres usuárias de TRH apresentariam maior VFC que as mulheres sem TRH. Assim, o objetivo do estudo foi verificar, por métodos lineares e não lineares, o comportamento da modulação autonômica da FC de homens e mulheres idosas com e sem TRH na posição supina.

3.3. METODOLOGIA

Sujeitos

Foram selecionados 43 voluntários idosos na faixa etária entre 60 e 75 anos, sendo que destes, concluíram o estudo 35 sujeitos, sendo: 15 homens ($66,2 \pm 3,4$ anos), 13 mulheres que não faziam uso de TRH ($64,5 \pm 3,5$ anos) e 7 mulheres que usavam TRH ($61,3 \pm 2,1$ anos). Ressalta-se que no Brasil são considerados idosos os indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos, segundo o artigo 1º da Lei 10.741/03 do Estatuto do Idoso (2003). A figura 6 mostra o fluxograma representando a perda amostral do estudo II, bem como seus motivos.

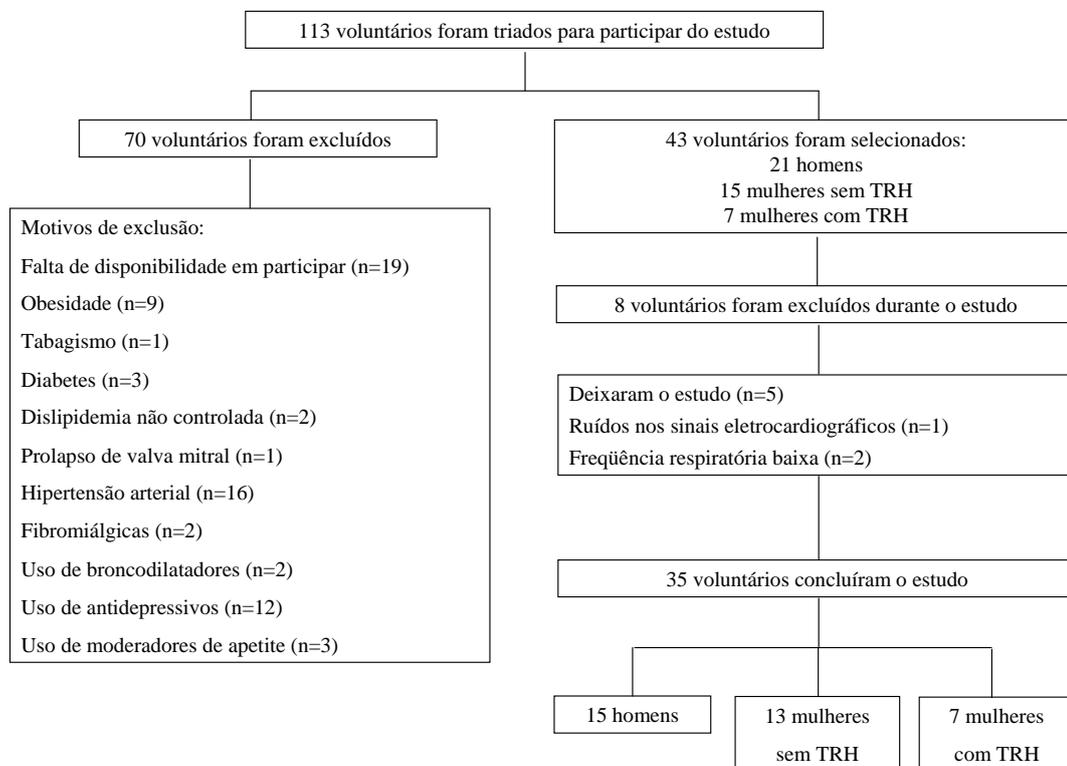


Figura 6: Fluxograma do estudo II mostrando a perda amostral.

Todos os voluntários foram considerados saudáveis segundo anamnese, avaliação física, exames laboratoriais, além de eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações e teste ergométrico clínico, ambos feitos por um médico cardiologista. Todas as mulheres foram clinicamente diagnosticadas como no período pós-menopausa. Todos os sujeitos incluídos no estudo não apresentavam anormalidades nos sistemas cardiovascular e respiratório. O ECG não apresentou alterações isquêmicas ou arritmias tanto em repouso

como durante o teste ergométrico clínico. Foram excluídos do estudo indivíduos: fumantes, etilistas, usuários de drogas ilícitas, diabéticos, hipertensos, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e portadores de alterações neurológicas, cardiovasculares ou respiratórias.

Com relação ao uso de medicamentos, os homens não faziam uso de tipo algum. Já entre as mulheres que não realizavam a TRH, uma fazia o uso de sinvastatina para controle da dislipidemia, quatro faziam reposição de cálcio e três utilizavam medicamento para controle da atividade da tireóide (hipotireoidismo). Entre as mulheres do grupo usuário de TRH uma fazia uso do medicamento fitoterápico isoflavona, uma utilizava estrógeno conjugado, uma utilizava estrógeno conjugado combinado com acetato de medroxiprogesterona e quatro usavam o medicamento com a substância ativa tibolona (nome comercial Libian ou Livial). Além disso, no grupo de mulheres usuárias de TRH, uma utilizava medicamento para controle da atividade da tireóide (hipotireoidismo) e duas faziam reposição de cálcio.

É importante ressaltar que o hipotireoidismo e a dislipidemia apresentados pelas voluntárias estavam totalmente controlados pelo uso dos medicamentos, verificado a partir de exames laboratoriais periódicos. Além disso, estudos envolvendo indivíduos com hipotireoidismo mostraram que a terapia endócrina restaurando o eutireoidismo normaliza a VFC (analisada nos domínios do tempo e da frequência) para valores similares aos de sujeitos sem disfunção alguma (CACCIATORI et al., 2000; GALETTA et al., 2008; KAHALY, 2000; XING et al., 2001).

Aspectos Éticos

Os voluntários foram informados e orientados a respeito dos procedimentos realizados neste estudo, assim como do caráter não invasivo dos experimentos. Após a livre aceitação em participar da pesquisa, todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (parecer número 326/2008).

Procedimentos Experimentais

Todos os sujeitos foram avaliados no período matutino, considerando-se as influências do ciclo circadiano. Os experimentos foram realizados em sala climatizada, controlando-se a temperatura ambiente (21-24°C) e a umidade relativa do ar (40-60%), para que não houvesse interferência dessas condições nos resultados dos testes.

Os voluntários foram orientados para na véspera e no dia do teste não ingerir bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (chá, café e outros), fazer uma refeição leve até duas horas antes da avaliação, evitar exercícios extenuantes e dormir bem no dia anterior. No dia da realização dos testes experimentais, as condições relacionadas ao estado de saúde do voluntário foram observadas anteriormente ao início do experimento para verificar a ocorrência de uma noite de sono regular e para confirmar se as variáveis FC e pressão arterial (PA) estavam dentro dos limites normais. Precedendo a realização do experimento, foi feita uma familiarização com os equipamentos e o procedimento experimental, com a finalidade de reduzir a ansiedade e a expectativa do voluntário.

Protocolo Experimental

O voluntário permaneceu em repouso na posição supina por 10 minutos. Durante este período, os sinais eletrocardiográficos foram captados por meio da derivação MC5 modificada, na qual o pólo negativo foi posicionado no manúbrio esternal, o pólo positivo na região do 5º espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda e o terra no 5º espaço intercostal direito. Os iR-R (ms) e a FC batimento a batimento foram registrados e armazenados. Os sinais eletrocardiográficos foram captados por um monitor cardíaco de 1 canal (TC -500, ECAFIX) acoplado a um conversor analógico digital Lab - PC+ (National Instruments, Co), que constituiu numa interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador Pentium III. A partir da interface, o sinal analógico do ECG foi convertido em valores binários para o acesso no microcomputador, por meio de um programa de processamento dos sinais digitalizados (SILVA et al., 1994). A figura 7 ilustra a tela de captação da FC batimento a batimento durante 10 minutos na posição supina.

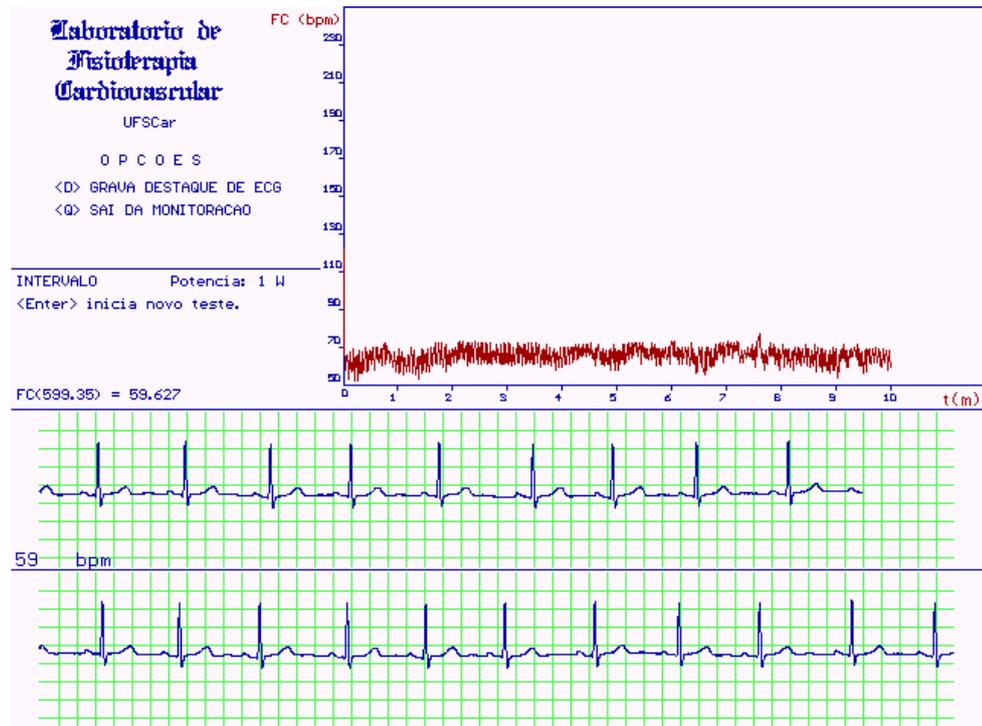


Figura 7: Ilustração da tela de captação da FC, batimento a batimento, durante 10 minutos de repouso na posição supina.

Simultaneamente à coleta dos sinais eletrocardiográficos, foi realizada a coleta da frequência respiratória (FR) por meio do sistema ergoespirométrico (CPX/D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA), utilizando-se como interface uma máscara facial de neoprene. O voluntário foi orientado a manter respiração espontânea durante todo o procedimento. No início e no final do experimento foi aferida a PA de todos os voluntários pelo método auscultatório. A figura 8 ilustra o procedimento experimental.

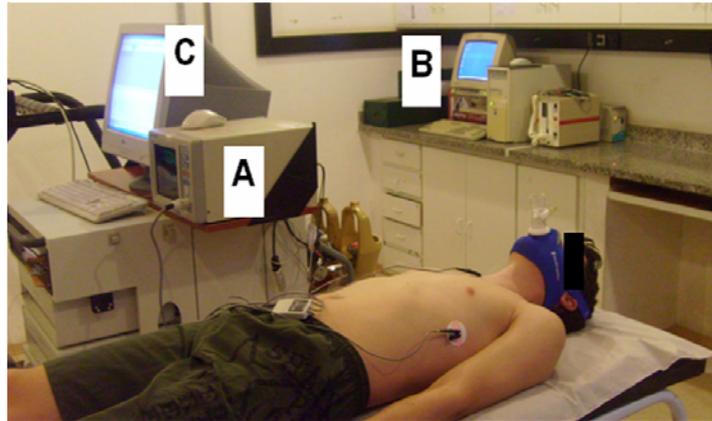


Figura 8: Ilustração do procedimento experimental realizado na posição supina. A) monitor cardíaco; B) sistema de captação da frequência cardíaca batimento a batimento; C) sistema ergoespirométrico.

Análise dos Dados

Foram selecionadas seqüências de iR-R em um comprimento de 250 pontos para cada voluntário. Os trechos de séries de iR-R de maior estabilidade foram escolhidos, descartando-se trechos iniciais e finais, sendo que o mesmo trecho foi utilizado tanto para a análise espectral quanto para a análise simbólica da VFC. A média e a variância da série de iR-R também foram calculadas.

Análise Espectral da VFC

A análise linear da VFC no domínio da frequência foi realizada por meio do método autorregressivo (MALLIANI et al., 1991; PAGANI et al., 1986) aplicado à seqüência de iR-R previamente selecionada. Foram considerados os dois principais componentes espectrais: baixa frequência (BF - entre 0,04 e 0,15Hz) e alta frequência (AF - entre 0,15 e 0,50Hz), representativos das modulações cardíacas simpática e vagal, respectivamente (TASK FORCE, 1996). A FR foi verificada para assegurar que esta se encontrava dentro da banda de AF. Isto aconteceu com todos os voluntários, exceto 1 homem e 1 mulher que foram excluídos do estudo. Os componentes espectrais foram expressos em unidades absolutas (BF e AF), em unidades normalizadas (BFun e AFun) e razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência (BF/AF). A normalização das variáveis consistiu na divisão de um dado componente espectral (BF ou AF) pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 HZ, multiplicando-se a razão por 100 (MALLIANI et al., 1991; PAGANI et al., 1986).

Análise Simbólica da VFC

A análise não linear da VFC pela análise simbólica, descrita por Porta et al. (2001), foi realizada por meio da distribuição da série de iR-R em 6 níveis (0 a 5), transformando-a em uma seqüência de símbolos, a partir dos quais houve a construção de padrões (seqüência de 3 símbolos), como demonstrado na figura 9A. Todos os possíveis padrões foram agrupados sem perdas em 4 famílias, de acordo com o número e o tipo de variações entre os símbolos subseqüentes: 1) 0V: padrão sem variação [3 símbolos iguais, por exemplo, (2,2,2) ou (4,4,4)], 2) 1V: padrão com uma variação [2 símbolos subseqüentes iguais e outro diferente, por exemplo, (4,2,2) ou (4,4,3)], 3) 2LV: padrão com 2 variações iguais [os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (5,4,2) ou (1,3,4)], e 4) 2ULV: padrão com 2 variações diferentes [os 3 símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, (4,1,2) ou (3,5,3)] (Figura 9B). As freqüências de ocorrência destas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) foram avaliadas neste estudo. Trabalhos anteriores envolvendo bloqueios farmacológicos e testes autonômicos (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007) mostraram que o índice 0V% está relacionado à modulação simpática, enquanto o índice 1V% representa a presença simultânea das modulações vagal e simpática e os índices 2LV% e 2ULV% relacionam-se à modulação parassimpática.

Outra variável calculada foi a Entropia de Shannon (ES) que representa a complexidade de distribuição dos padrões (PORTA et al., 2001).

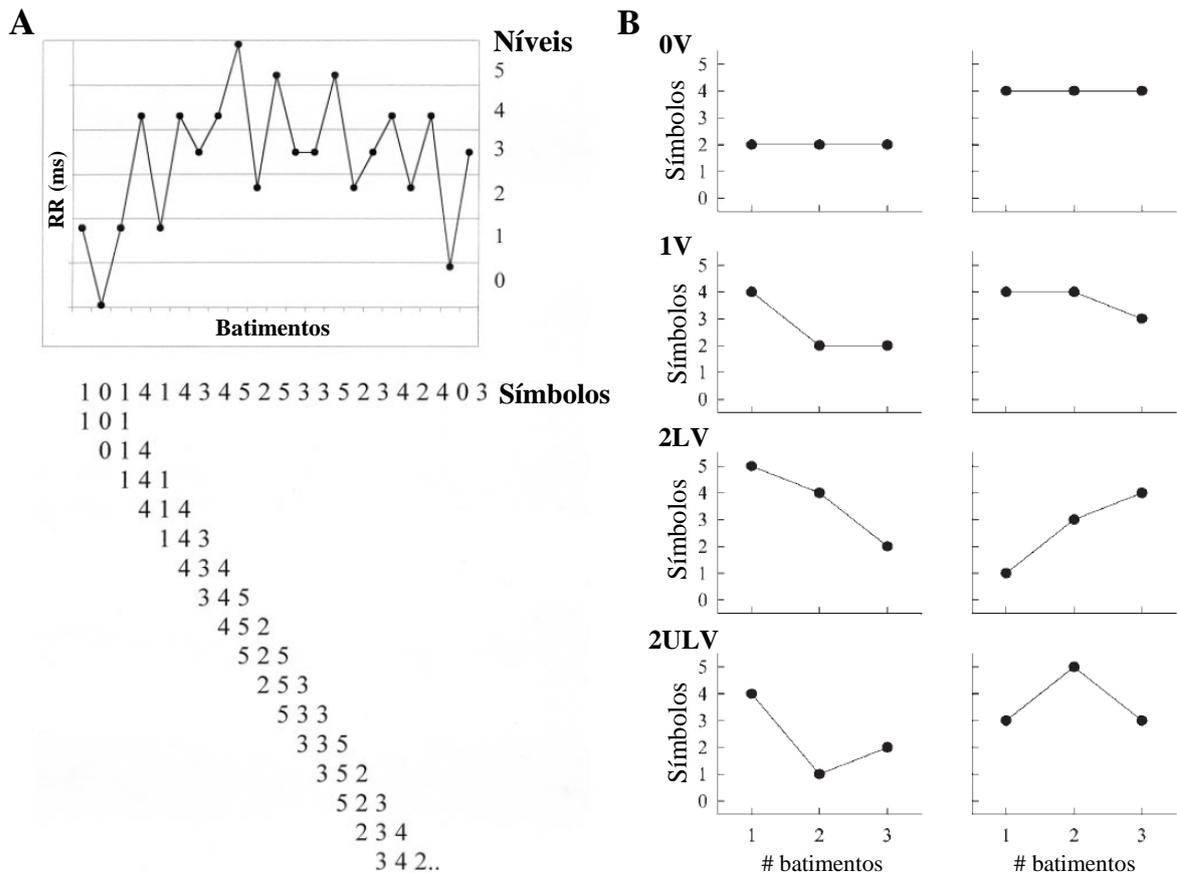


Figura 9: Análise simbólica. A - Ilustração resumida do método de análise simbólica. As séries de RR foram uniformemente distribuídas em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número) e o padrão com comprimento de 3 símbolos foram construídos. B - Representação de exemplos de padrões sem variações (0V), padrões com uma variação (1V), padrões com duas variações similares (2LV) e padrões com duas variações diferentes (2ULV). Adaptado de Porta et al. (2007) *Am J Physiol Heart Circ Physiol* e Guzzetti et al. (2005) *Circulation*.

Análise estatística

A análise comparativa de todos os dados coletados entre os 3 grupos de voluntários foi realizada pelo teste de análise de variância ANOVA de uma via ou pelo teste de análise de variância de uma via não paramétrico *Kruskal-Wallis*. Sempre que necessário, foram utilizados o *post hoc* de *Tukey* para dados paramétricos e o *post hoc* de *Dunn* para dados não paramétricos. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão. Para todas as análises estatísticas foi utilizado o *software* *SigmaPlot for Windows* versão 11.0 e considerado o nível de significância de 0,05.

3.4. RESULTADOS

A tabela 3 apresenta as características antropométricas dos grupos de homens, mulheres sem TRH e mulheres com TRH. Os homens apresentaram idade superior quando comparados às mulheres que faziam uso de TRH e massa corporal significativamente maior que as mulheres que não utilizavam a terapia. Os homens ainda possuíam estatura maior ao serem comparados aos dois grupos de mulheres. Os valores de índice de massa corporal (IMC) não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 3: Características antropométricas dos grupos de homens, de mulheres usuárias de TRH e de mulheres não submetidas à TRH.

| Características | Homens | Mulheres sem TRH | Mulheres com TRH |
|-------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| Idade (anos) | 66 ± 3,4 | 64 ± 3,5 | 61 ± 2,1* |
| Massa Corporal (Kg) | 70,1 ± 6,9 | 59,8 ± 9,2* | 63,4 ± 4,8 |
| Estatura (m) | 1,7 ± 0,04 | 1,6 ± 0,04* | 1,6 ± 0,04* |
| IMC (Kg/m²) | 25,3 ± 1,9 | 24,5 ± 3,5 | 25,2 ± 2,3 |

Valores expressos em média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; TRH: terapia de reposição hormonal. *p<0,05 comparado ao grupo de homens (Teste de análise de variância ANOVA de uma via ou teste de análise de variância de uma via não paramétrico *Kruskal-Wallis*).

A tabela 4 mostra o tempo de menopausa dos grupos de mulheres com e sem TRH e o tempo de utilização da TRH pelo grupo de mulheres que se submetiam à terapia. Os dados não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 4: Tempo de menopausa e tempo de terapia de reposição hormonal das mulheres estudadas.

| | Mulheres sem TRH | Mulheres com TRH | Valor de p |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| Tempo de menopausa (anos) | 14 ± 6,4 | 12 ± 4,2 | 0,601 |
| Tempo de TRH (anos) | - | 7 ± 4,2 | - |

Valores expressos em média ± desvio padrão. TRH: terapia de reposição hormonal. Teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

A tabela 5 mostra a comparação entre os 3 grupos estudados com relação à análise da VFC pelas análises espectral e simbólica na posição supina em repouso. Os homens apresentaram valores significativamente maiores de BFun, de razão BF/AF e do índice simbólico 0V% quando comparados às mulheres que não faziam uso de TRH. Por outro lado, esse grupo de mulheres apresentou maior valor do componente AFun que o grupo de homens. A análise da entropia de Shannon não mostrou diferenças entre os grupos.

Tabela 5: Variabilidade da frequência cardíaca pelas análises espectral e simbólica na posição supina nos grupos de homens, de mulheres sem TRH e de mulheres com TRH.

| | Homens (n=15) | Mulheres sem TRH (n=13) | Mulheres com TRH (n=7) | Valor de p |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Média dos iR-R (ms) | 984,7±123,0 | 896,5±84,4 | 926,0±116,8 | 0,110 |
| Variância dos iR-R (ms ²) | 1295,8±1077,5 | 751,2±464,4 | 884,4±528,8 | 0,662 |
| Análise Espectral | | | | |
| BF (ms ²) | 559,2±773,9 | 141,4±183,8 | 188,7±160,4 | 0,116 |
| BFun (un) | 58,8±30,4* | 30,8±24,4 | 47,0±23,7 | 0,033 |
| AF (ms ²) | 254,4±269,1 | 269,4±284,4 | 170,8±120,4 | 0,695 |
| AFun (un) | 38,9±30,2* | 67,0±23,1 | 51,4±23,8 | 0,040 |
| Razão BF/AF | 4,2±4,6* | 0,7±0,9 | 1,7±2,2 | 0,038 |
| Entropia de Shannon | 3,2±0,5 | 3,5±0,4 | 3,3±0,4 | 0,155 |
| Análise Simbólica | | | | |
| 0V% | 32,4±16,0* | 18,7±11,5 | 26,6±12,8 | 0,045 |
| 1V% | 44,8±6,9 | 50,7±6,8 | 47,8±6,0 | 0,084 |
| 2LV% | 8,6±4,5 | 14,9±9,8 | 10,0±3,4 | 0,070 |
| 2ULV% | 14,2±8,2 | 15,7±8,6 | 15,7±6,2 | 0,742 |

Valores expressos em média ± desvio padrão. *p<0,05 comparado ao grupo de mulheres sem TRH. AF: alta frequência; AFun: alta frequência em unidades normalizadas; BF: baixa frequência; BFun: baixa frequência em unidades normalizadas; BF/AF: razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência; TRH: terapia de reposição hormonal; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com 2 variações iguais; 2ULV: padrão com 2 variações diferentes. Teste de análise de variância ANOVA de uma via ou teste de análise de variância de uma via não paramétrico *Kruskal-Wallis*.

3.5. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) a análise comparativa entre os 3 grupos de sujeitos estudados na posição supina mostrou que as mulheres que não faziam uso de TRH apresentaram uma maior modulação vagal e uma menor modulação simpática comparadas aos homens; 2) não foram encontradas diferenças nas variáveis estudadas entre os grupos de mulheres com e sem TRH.

Os resultados da análise da VFC por metodologia linear (análise espectral) e metodologia não linear (análise simbólica) mostraram que as mulheres que não faziam uso de TRH apresentaram maior modulação vagal e menor modulação simpática comparadas aos homens e nenhuma diferença em relação ao grupo de mulheres em uso de TRH. Ressalta-se que ambas as metodologias identificaram diferenças na modulação simpática.

Liu et al. (2003) estudaram a análise espectral da VFC de homens e mulheres com e sem TRH, com idades médias de 57 a 59 anos. Os autores não observaram diferenças entre os homens e as mulheres que não faziam TRH. Entretanto, as mulheres com TRH apresentaram maior modulação vagal e menor modulação simpática quando comparadas às mulheres sem TRH e aos homens. Esses dados são contrastantes com os por nós apresentados.

Da mesma maneira, Neves et al. (2007) compararam a VFC de mulheres usuárias e não usuárias de TRH, com idades médias de 53 e 56 anos, respectivamente, observando o efeito da terapia estrogênica na análise espectral da VFC. Os autores encontraram modulação vagal mais elevada e modulação simpática reduzida nas mulheres com TRH comparadas às mulheres sem TRH. Ressalta-se que, em nosso estudo, a idade média das mulheres sem TRH foi de 64 anos, enquanto as mulheres usuárias da TRH tinham em média 61 anos. Nossos dados sugerem que em mulheres idosas a TRH parece ter um efeito diferenciado com relação às mulheres de meia-idade, podendo não trazer vantagens com relação à modulação autonômica da FC em comparação a mulheres que não utilizam a terapia.

Por outro lado, estudos indicam que com o aumento da idade as diferenças entre os gêneros vão diminuindo, sendo essa redução mais significativa a partir dos 55 anos (DART et al., 2002). Stein et al. (1997) avaliaram a VFC de indivíduos idosos em repouso na posição supina e encontrou diferença significativa somente para a razão BF/AF que foi maior no grupo de homens comparado ao grupo de mulheres. Entretanto, os idosos avaliados no presente estudo apresentaram diferenças mais evidentes com relação ao gênero. Assim, nossos resultados concordam com estudos realizados com sujeitos saudáveis de ambos os gêneros e

de ampla faixa etária que avaliaram a VFC por modelos de análise linear, encontrando maior modulação vagal entre as mulheres (ANTELMÍ et al., 2004; ZHANG, 2007) e maior modulação simpática entre os homens (ANTELMÍ et al., 2004; LIAO et al., 1995; PARK et al., 2007; ZHANG, 2007). No entanto, alguns autores não observaram diferenças nos componentes da banda de AF entre os gêneros (LIAO et al., 1995, PARK et al., 2007). No presente estudo, as mulheres idosas no período pós-menopausa que não fazem uso de TRH apresentaram maiores índices de modulação vagal e menores índices de modulação simpática da VFC que os homens idosos, indicando que, apesar da diminuição do efeito cardioprotetor do estrógeno nessa população feminina, a modulação autonômica cardíaca parece estar mais preservada comparativamente aos idosos do sexo masculino. No entanto, há que se considerar a limitação do presente estudo no que se refere ao número de voluntárias participantes que ocorreu em função dos critérios de inclusão e exclusão para seleção dos sujeitos e de dificuldades relacionadas às perdas no decorrer do estudo.

Quanto às metodologias utilizadas para a análise da VFC, observamos na amostra de idosos estudados que a análise simbólica (metodologia não linear) foi capaz de detectar as diferenças com relação à modulação simpática cardíaca entre os homens e as mulheres sem TRH, por meio do índice 0V%. No entanto, diferenças na modulação vagal não foram evidenciadas pelo índice 2ULV%. Isso pode ter ocorrido devido ao número de voluntários participantes, em função dos critérios rigorosos de inclusão e exclusão dos sujeitos na pesquisa, como explicado anteriormente, sendo que a análise simbólica tem se mostrado efetiva na avaliação da modulação autonômica da FC de outras populações.

Devemos considerar que a análise da VFC por metodologias lineares e não lineares é importante para o conhecimento da modulação autonômica cardíaca em diferentes situações. Em nosso estudo, observamos que as mulheres, mesmo estando no período pós-menopausa, apresentaram melhor VFC quando comparadas aos homens. Portanto, notamos que o processo de envelhecimento pode trazer efeitos desfavoráveis especialmente para a população masculina, a qual deveria ser estimulada a participar de programas de exercício físico aeróbio, que sabidamente traz benefícios à modulação autonômica cardíaca (MELO et al., 2005). Por outro lado, nossos achados mostram que mulheres idosas não submetidas à TRH tiveram melhor resposta de VFC comparadas às mulheres usuárias de TRH. Por essa razão, devemos ponderar até que faixa etária o uso desses medicamentos seriam favoráveis à função cardíaca.

Limitações do estudo: Consideramos que a principal limitação do presente estudo foi o fato de termos estudado somente uma faixa etária (idosos), motivo pelo qual não pudemos observar se nossos achados seriam os mesmos se estudássemos outras faixas de idade.

Com base nos nossos resultados, concluímos que as mulheres não usuárias de TRH parecem ter uma maior modulação vagal e uma menor modulação simpática cardíaca quando comparadas aos homens, sendo que o uso de TRH parece não oferecer vantagens com relação à modulação autonômica cardíaca em mulheres idosas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

4. Considerações Finais e Desdobramentos Futuros

O presente estudo trouxe importantes contribuições com relação ao comportamento da modulação autonômica cardíaca de idosos de diferentes gêneros nas condições de repouso e mudança postural de supino para ortostatismo:

- As mulheres não usuárias de TRH apresentaram uma melhor VFC, com maior modulação vagal e menor modulação simpática na condição de repouso supino quando comparadas aos homens, sugerindo que o uso destes medicamentos não traga benefícios à função cardíaca nesta faixa etária.
- As mulheres também apresentaram uma resposta mais adequada à mudança postural em comparação aos homens, com uma estimulação da modulação simpática e diminuição da modulação vagal decorrentes da manobra, sugerindo que as mulheres teriam uma modulação autonômica cardíaca mais preservada.

Como desdobramentos dos achados do presente estudo, espera-se em trabalhos futuros:

- A inclusão de grupos com diferentes faixas etárias, abrangendo indivíduos entre 20 e 70 anos, na tentativa de esclarecer o efeito do envelhecimento no comportamento da modulação autonômica cardíaca tanto em repouso quanto em resposta à mudança postural, utilizando-se de metodologias de análise não lineares.
- Aumentar o tamanho amostral do grupo de mulheres idosas usuárias de TRH.
- Aplicações de novas análises, como a Entropia Condicional, a fim de trazer informações adicionais aos nossos achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M. R. et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. **Arteriosclerosis**, v. 10, p. 1051–1057, 1990.
- AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, v. 213, p. 220-222, 1981.
- AKSELROD, S. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. **Am J Physiol**, v. 249, p. H867-H875, 1985.
- ANTELMÍ, I. et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. **Am J Cardiol**, v. 93, n. 3, p. 381-385, 2004.
- BARANTKE, M. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 19, p. 1296-1303, 2008.
- BIGGER, J. T. Jr et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. **Circulation**, v. 85, p. 164-171, 1992.
- BORGHI-SILVA, A. et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. **Respir Med**, v. 103, n. 10, p. 1503-1510, 2009.
- BORGHI-SILVA, A. et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Respir Med**, v. 102, n. 8, p. 1117-1123, 2008.
- CACCIATORI, V. et al. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, v. 143, n. 3, p. 327-333, 2000.
- CATAI, A. M. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Braz J Med Res**, v. 35, p. 741-752, 2002.
- CATAI, A. M. **Estudo da variabilidade da frequência cardíaca e da capacidade aeróbia em homens jovens e de meia-idade submetidos a treinamento físico aeróbio**. 1999. 301p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- CHACON-MIKAHIL, M. P. et al. Cardiorespiratory adaptations induced by aerobic training in middle-aged men: the importance of a decrease in sympathetic stimulation for the contribution of dynamic exercise tachycardia. **Braz J Med Biol Res**, v. 31, n. 5, p. 705-712, 1998.

COWEN, T. Ageing in the autonomic nervous system: a result of nerve-target interactions? A review. **Mech Ageing Dev**, v. 68, p. 163-173, 1993.

DART, A. M.; DU, X. J.; KINGWELL, B. A. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. **Cardiovasc Res**, v. 53, p. 678-687, 2002.

DE MEERSMAN, R. E. et al. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 274, p. H1539-H1544, 1998.

ESTATUTO DO IDOSO. Lei nº 10.741 (1º de outubro de 2003).

EVANS, J. M. et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. **J Appl Physiol**, v. 91, n. 6, p. 2611-2618, 2001.

FAGARD, R. H.; PARDAENS, K.; STAESSEN, J. A. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. **J Hypertens**, v. 17, p. 1589-1599, 1999.

GALETTA, F. et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, v. 158, p. 85-90, 2008.

GENSINI, G. F. et al. Menopause and risk of cardiovascular disease. **Thromb Res**, v. 84, n. 1, p. 1-19, 1996.

GREENDALE, G. A.; LEE, N. P.; ARRIOLA, E. R. The menopause. **Lancet**, v. 353, p. 571-580, 1999.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, p. 465-470, 2005.

HIGA, M. N. et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 4, p. 501-508, 2007.

HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? **J Am Coll Cardiol**, v. 34, n. 7, p. 1878-1883, 1999.

HUIKURI, H. V. et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. **Circulation**, v. 94, n. 2, p. 122-125, 1996.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; PERKIÖMÄKI, J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. **J Electrocardiol**, v. 36, p. 95-99, 2003.

INGALL, T. J.; MCLEOD, J. G.; O'BRIEN, P. C. The effect of ageing on autonomic nervous system function. **Aust N Z J Med**, v. 20, n. 4, p. 570-577, 1990.

JOKINEN, V. et al. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. **Am J Cardiol**, v. 92, p. 907-912, 2003.

KAHALY, G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, v. 10, n. 8, p. 665-679, 2000.

KUO, T. B. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. **Am J Physiol**, v. 277, p. H2233-H2239, 1999.

LAKATTA, E. G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. **Circulation**, v. 107, p. 139-146, 2003.

LATHAM, N. K. et al. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, p. 48-61, 2004.

LIAO, D. et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability-the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities. **Am J Cardiol**, v. 76, n. 12, p. 906-912, 1995.

LIPSITZ, L. A. et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. **Circulation**, v. 81, p. 1803-1810, 1990.

LIU, C. C.; KUO, T. B. J.; YANG, C. C. H. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, p. H2188-H2193, 2003.

LONGO, A.; FERREIRA, D.; CORREIA, M. J. Variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Port Cardiol**, v. 4, p. 241-262, 1995.

LOPES, F. L. et al. Reduction of heart rate variability in middle-aged individuals and the effect of strength training. **Rev Bras Fisioter**, v. 11, n. 2, p. 101-106, 2007.

MÄKIKALLIO, T. H. et al. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Card Electrophysiol Rev**, v. 6, p. 250-255, 2002.

MÄKIKALLIO, T. H. et al. Fractal analysis and time and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. **Am J Cardiol**, v. 87, p. 178-182, 2001.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, p. 482-492, 1991.

MARÃES, V. R. F. S. et al. Identification of anaerobic threshold using heart rate response during dynamic exercise. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, p. 731-735, 2005.

MARÃES, V. R. F. S. et al. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e a manobra de Valsalva com o incremento da idade. **Rev Bras Fisioter**, v. 8, p. 97-103, 2004.

MATSUSHIMA, R.; TANAKA, H.; TAMAI, H. Comparison of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. **Clin Auton Res**, v. 14, p. 376-384, 2004.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício: Energia, nutrição e desempenho humano**. In: Regulação e integração cardiovasculares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 273-275, 1998.

MELO, R. C. et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 9, p. 1331-1338, 2005.

MELO, R. C. et al. High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. **Br J Sports Med**, v. 42, n. 1, p. 59-63, 2008.

MENDELSON, M. E. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 74, n. 5, p. 337-343, 2000.

MENDES, R. G. et al. Avaliação da modulação autonômica de mulheres e homens idosos. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 4, Supl A, p. 18-23, 2006.

MENDES, R. G. et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial. **Disabil Rehabil**, v. 32, p. 1320-1327, 2010.

MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, p. 1826-1831, 1994.

NEVES, V. F. C. et al. Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia idade e mulheres na pós-menopausa. **Rev bras fisioter**, v. 10, n. 4, p. 401-406, 2006.

NEVES, V. F. C. et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 4, p. 491-499, 2007.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v. 58, p. 178-193, 1986.

PARK, S. B.; LEE, B. C.; JEONG, K. S. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. **Int J Neurosci**, v. 117, n. 12, p. 1707-1717, 2007.

PIKKUJÄMSÄ, S. M. et al. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, p. H1400-1406, 2001.

POMERANZ, B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **Am J Physiol**, v. 248, p. H151-H153, 1985.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. H702-H708, 2007.

PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 48, p. 1282-1291, 2001.

REIS, M. S. et al. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Rev Bras Fisioter**, 2009 (In press).

RIBEIRO, T. F. et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, n. 7, p. 871-877, 2001.

ROSS, R. K. et al. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 160, p. 1301-1306, 1989.

SANTOS-HISS, M. D. B. et al. Effects of progressive exercise during phase I cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. **Disabil Rehabil**, 2010 (doi: 10.3109/09638288.2010.514016).

SANTOS, M. D. B. et al. Heart rate variability of patients with acute myocardial infarction submitted to a physiotherapy intervention 24 hours after the cardiac event: phase I of cardiac rehabilitation. **Crit Care**, v. 9, Suppl 2, P19, 2005.

SILVA, E. et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. **Phys Med Biol**, v. 33, p. 409, 1994.

STAMPFER, M. J. et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. **N Engl J Med**, v. 325, p. 756-762, 1991.

STEIN, P. K.; KLEIGER, R. E.; ROTTMAN, J. N. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. **Am J Cardiol**, v. 80, p. 302-305, 1997.

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss Med Wkly**, v. 134, p. 514-522, 2004.

TAKAHASHI, A. C. M. et al. The effect of eccentric strength training on heart rate and on its variability during isometric exercise in healthy older men. **Eur J Appl Physiol**, v. 105, p. 315-323, 2009.

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.

VONGPATANASIN, W. et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. **Circulation**, v. 103, p. 2903-2908, 2001.

VOSS, A. et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. **Phil Trans R Soc A**, v. 367, p. 277-296, 2009.

XING, H. et al. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism. **Chin Med J**, v. 114, n. 9, p. 906-908, 2001.

ZASLAVSKY, C.; GUS, I. Idoso. Doença Cardíaca e Comorbidades. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 6, p. 635-639, 2002.

ZHANG, J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. **J Manipulative Physiol Ther**, v. 30, p. 374-379, 2007.

APÊNDICE A - Versão em Inglês do Estudo I submetida à revista *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*

Influence of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in elderly apparently healthy: spectral and symbolic analysis.

N.M. Perseguini¹, A.C.M. Takahashi¹, J.R. Rebelatto¹, E. Silva^{1,2}, A. Borghi-Silva¹, A. Porta³, N. Montano⁴, A.M. Catai¹

¹ Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

² Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP, Brasil

³ Department of Technologies for Health, Galeazzi Orthopaedic Institute, University of Milan, Milan, Italy

⁴ Department of Clinical Sciences L. Sacco, Internal Medicine II, L. Sacco Hospital, University of Milan, Milan, Italy

Correspondence: A.M. Catai, Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF), Departamento de Fisioterapia, UFSCar. Via Washington Luiz, Km 235, 13565-905. São Carlos, SP, Brasil. Fax +55-16-33612081. E-mail: mcatai@ufscar.br.

Acknowledgments: Research supported by CNPq (133958/2008-6 to N.M. Perseguini and 310883/2006-7 to A.M. Catai), FAPESP (05/54838-9 to A.M. Catai and 06/52860-0 to A.C.M. Takahashi and grant number PRIN 2007 to N. Montano.

Key words: Heart rate variability; Autonomic nervous system; Symbolic analysis; Spectral analysis; Elderly; Gender.

Running title: Cardiac autonomic modulation on postural change in elderly

Abstract

The objective of this study was to investigate the cardiac autonomic modulation in elderly men and women in response to the postural change from supine to standing through linear and non-linear methods. Fourteen men (66.1 ± 3.5 years) and ten women (65.3 ± 3.3 years) were evaluated. All volunteers were considered to be apparently healthy. The beat-to-beat heart rate (HR) was recorded on supine and standing positions. The HR variability (HRV) was studied through spectral analysis: low (LFnu) and high (HFnu) frequencies in normalized units as well as through LF/HF (low frequency/high frequency) ratio. Symbolic indexes and Shannon entropy were also calculated for the HRV analysis. Men presented higher LFnu and LF/HF ratio, lower HFnu, and 1V% symbolic index, when compared to women in supine position. Shannon entropy was higher in men group than in women group on standing position, and this variable also increased according to the postural change among men. There was an increase in LFnu and in LH/HF ratio as well as a decrease in HFnu and in 2LV% symbolic index due to the postural change from supine to standing positions in the women group. We observed that women presented an increased cardiac sympathetic modulation when there was postural change. In addition, women had higher cardiac vagal modulation and lower cardiac sympathetic modulation than men supine position. In conclusion, women presented a more appropriate response to the postural change than men in the age range studied, showing that their cardiac autonomic modulation may be more preserved than men's.

Introduction

The heart activity is largely modulated by the autonomic nervous system (1). An important approach for the non-invasive analysis of the cardiac autonomic function is the heart rate variability (HRV), which refers to oscillations in the intervals between consecutive heartbeats, which are named RR intervals (RRi) (2). HRV has been widely used as a predictor factor, and its reduction is associated to a higher cardiovascular morbidity and mortality rates (3).

Gender is one of the factors that influences the HRV. Studies involving models of linear analysis showed that women presented higher HRV when compared to men of similar age, indicating that the female population has a higher cardiac vagal modulation and a lower

cardiac sympathetic modulation (4-9). The aging process also interferes with cardiac autonomic modulation and a decrease in the HRV has been observed with aging (3,10-14). However, the differences are not clear between the genders in the HRV of old subjects.

Although the HRV is commonly analyzed through linear models, the interest in non-linear methods has increased in recent years. This methodology differs from the traditional methods because it considers the qualitative properties of the heart rate (HR) time series. The mechanisms that involve the cardiovascular regulation are interconnected in a non-linear theory; and the non-linear analysis' methods could provide additional information (15-19). A non-linear approach to the HRV that has been recently used is the symbolic analysis described by Porta et al. (20). Studies involving pharmacological blockade or autonomic tests showed that the 0V% symbolic index is related to the cardiac sympathetic modulation, and the 2ULV% symbolic index is related to the cardiac vagal modulation (21,22).

Postural change from supine to standing positions has also been used to the autonomic HR evaluation. This maneuver induces a cardiac sympathetic modulation, which is increased when assessed through linear methodology – spectral analysis (23). The same effect is also observed during graded head-up tilt (passive maneuver) by using the non-linear methods – symbolic analysis (22). However, there are no studies in literature that compare the cardiac autonomic modulation among the different gender healthy elderly individuals at rest as well as in response to the postural change (from supine to standing) by using the symbolic analysis of the HRV.

The hypothesis of the present study is that both, spectral and symbolic analysis of the HRV, might be able to detect the possible differences among the cardiac autonomic modulation responses between the genders. Furthermore, elderly women would present a lower sympathetic modulation and a higher vagal modulation when compared to elderly men. The postural change from supine to standing positions would induce a stimulation of the sympathetic autonomic nervous system, as demonstrated in other age ranges that have been already studied.

Therefore, the objective of this study was to accomplish the investigation of the HR autonomic modulation in elderly men and women in response to their postural change from supine to standing positions by using linear and non-linear methods.

Material and Methods

Subjects

Thirty-six old volunteers were selected (21 men and 15 women) aged 60 to 75 years old. From those, 14 men (66.1 ± 3.5 years) and 10 women (65.3 ± 3.3 years) completed the study. Figure 1 shows the flow diagram representing the sample loss of this study as well as the reasons for that loss.

All subjects were considered to be healthy, based on clinical and physical examinations, laboratory tests, standard electrocardiogram (ECG), and on a maximum exercise test conducted by a physician. All women were also diagnosed in the post-menopausal period and they did not use hormone replacement therapy. All subjects presented no abnormalities in the cardiovascular and in the respiratory systems. The ECG results were negative for myocardial ischemia and for arrhythmia in all volunteers at rest as well as during the maximum exercise test. Smokers, alcoholics, users of illicit drugs, subjects with neurological or cardiovascular or respiratory disorders, and volunteers with diabetes and arterial hypertension were excluded of the study.

Regarding the use of drugs, four women used calcium replacement drugs, three used drugs for controlling the thyroid activity (hypothyroidism), and one used a drug for controlling the dyslipidemia. It is important to emphasize that the hypothyroidism and the dyslipidemia presented by the female volunteers were fully controlled by the use of those drugs, which was verified in regular laboratory tests. Furthermore, studies involving patients having hypothyroidism show that an endocrine therapy that restores the euthyroidism, normalizes the HRV (analyzed through time and frequency domains) to values that are similar in subjects without any dysfunction (24-27).

Ethical aspects

All volunteers were informed of the procedures and the non-invasive experiments that would be performed in this study. After accepting to participate in the study, all subjects signed an informed consent form. The local institution Ethics Committee has approved this study.

Experimental procedures

All subjects were evaluated in the morning, considering the circadian cycle influences. The experiments were carried out in a climatically controlled room at the temperature of 21–24°C and the relative air humidity at 40–60%. Subjects were instructed not to ingest

caffeinated and alcoholic beverages as well as not to perform strenuous exercises on the day before the protocol application. They were also supposed to ingest a light meal at least 2 hours prior to the test. On the experimental day, the subjects were interviewed and examined before the test to verify they were in good health, they had a regular night sleep, and the controlling conditions (HR and systemic blood pressure) were within normal range. Prior to the performance of the experiment, the volunteers were submitted to a familiarization with the equipment and with the experimental procedure in order to reduce their anxiety and expectation.

Experimental protocol

Subjects remained at rest for 10 minutes in the supine position. After this, they were instructed to perform the postural change from supine to standing positions, remaining at that position for 10 minutes. During that period, ECG was monitored at CM5 lead, recorded at a one-channel heart monitor (TC500, ECAFIX, São Paulo, SP, Brazil), and processed by using an analog-to-digital converter Lab. PC+ (National Instruments Co., Austin, TX, USA), which represented the interface between the heart monitor and a Pentium III microcomputer. Signals were recorded in real time after the analog-to-digital conversion was accomplished at a sampling rate of 500 Hz, and the RRi (ms) were calculated on a beat-to-beat basis by using specific software (28).

Simultaneously to the recording of the ECG in the supine and standing positions, there was a recording of the respiratory rate (RR) through a cardiopulmonary exercise system (CPX/D, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA) by using a neoprene facemask as the interface. The subjects were instructed to breath spontaneously during the whole procedure. In the beginning and at the end of the experiment, the blood pressure of all volunteers was measured through the auscultatory method.

Data analysis

RRi sequences of length $n=250$ were selected for each subject. The same sequence was used in both, the spectral and the symbolic analysis. RRi mean and variance were also calculated.

HRV spectral analysis

The HRV frequency domain analysis was performed through an autoregressive model (29,30) on RRi sequences previously selected. Two main spectral components were considered: low frequency (LF - from 0.04 to 0.15 Hz) and high frequency (HF - from 0.15 to 0.50 Hz) because they best represent the sympathetic and vagal modulations, respectively (2). The respiratory rate (RR) was verified to assure that it was in the frequency range included in the HF band. All volunteers were within the range, except for 1 man and 1 woman who were excluded of the study. The spectral components were expressed in normalized units (LFnu and HFnu) and in LF/HF. Normalization consisted of dividing the power of a given spectral component (HF or LF) by the total power minus the power below 0.04 Hz, and multiplying the ratio by 100 (29,30).

HRV symbolic analysis

The HRV non-linear analysis through the symbolic analysis was described by Porta et al. (20). Briefly, this approach is based on spreading the full range of the RRi sequences on 6 levels (from 0 to 5), transforming them into a sequence of integers (i.e., symbols). The patterns (sequence of 3 symbols) are constructed based on that sequence of symbols. The pattern number reduction is performed by grouping all possible patterns into a small number of families. The pattern families were as follows: 1) 0V: patterns with no variation [3 equal symbols, e.g., (2,2,2) or (4,4,4)], 2) 1V: patterns with one variation [2 consecutive symbols are equal and the remaining symbol is different, e.g., (4,2,2) or (4,4,3)], 3) 2LV: patterns with two like variations [the 3 symbols form an ascending or descending ramp, e.g., (5,4,2) or (1,3,4)], and 4) 2ULV: patterns with two unlike variations [the 3 symbols form a peak or a valley, e.g., (4,1,2) or (3,5,3)]. The occurrence rates of those families (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) were evaluated in this study. Previous studies involving pharmacological blockade and autonomic tests (21,22) indicated 0V% and 2ULV% indexes that allowed the sympathetic and parasympathetic modulations assess, respectively.

Another analyzed variable was Shannon entropy (SE) that represents the complexity of the pattern distribution (20).

Statistical analysis

The anthropometric characteristics were analyzed by using the unpaired t-test. The gender effect on RR intervals' mean and variance, SE, spectral indexes, and symbolic indexes, was analyzed by using the unpaired t-test or the Mann-Whitney rank sum test when

appropriate. The position effect on those same variables was analyzed by using the paired t-test or the Wilcoxon rank sum test when suitable. All data are presented as mean \pm SD and the significance level was set at $p < 0.05$. The statistical analysis was carried out by using the Sigma Plot for Windows software Version 11.0.

Results

Table 1 shows the anthropometric characteristics of the evaluated groups. The men presented weight and height significantly higher than the women. Their age and body mass index (BMI) showed no significant differences.

Table 2 shows the results of the HRV spectral and symbolic analysis in response to postural change. We observed a gender effect on the RRi mean in supine and standing positions, and men presented higher values than women. The gender effect was also found on LFnu and on the LF/HF ratio in supine position and they were higher in men than in women. The Shannon entropy analysis in the standing position shows that men presented higher complexity than women. Moreover, women presented higher values of HFnu and of 1V% symbolic index than men in the supine position.

The position effect on the HRV can also be seen in Table 2. We found a RRi mean decrease in both women and men in the supine-standing position change. The RRi variance also decreased according to the postural maneuver performed among men. The opposite happened with the Shannon entropy, which was higher in the men group in standing than in supine position. The supine-standing position change induced an increase of LFnu and LF/HF ratio among women. However, HFnu and 2LV% symbolic index were lower in standing than in supine position in the women group.

Discussion

The major findings of this study are as follows: 1) men showed no changes in the indexes representing the sympathetic modulation when performing the postural change once they had already presented an increased sympathetic modulation in the supine position; 2) women presented an increase in the cardiac sympathetic modulation in postural change; 3) women presented a higher vagal modulation and a lower cardiac sympathetic modulation than men in the supine position, 4) both analysis showed differences between the two groups but

the linear analysis showed more differences than the non-linear analysis within the age range studied.

Gender effect

Concerning the cardiac autonomic modulation analysis in the supine and standing positions between men and women, we observed the gender effect on the HRV. Women presented a higher vagal modulation and a lower sympathetic modulation than men in the supine position, which was evidenced by higher HFnu values and lower LFnu and LF/HF ratio values. There are few studies involving gender comparison in the HRV analysis in response to postural change, mainly regarding the elderly population that was considered in this study.

Barantke et al. (23) observed that the LF band components in normalized units were significantly higher in men than in women in both supine and standing positions, and there was a shift in the LF/HF ratio toward LF among men, suggesting a more pronounced sympathetic modulation in those individuals than in women in both positions. However, the HF components in normalized units were statistically higher among women in the supine and standing positions. Therefore, women would have a more evident vagal modulation in those postures. The same results were found by Fagard et al. (31). However, these studies evaluated the response to cardiac autonomic modulation considering the postural change in individuals of both genders from adolescence to 90 years old approximately.

In the age group evaluated herein were observed gender differences in the HRV indexes only in the supine position, because men have already had a more pronounced sympathetic modulation HRV in this position. Maybe the postural change has not stimulated the sympathetic nervous system modulation significantly. Moreover, women had a suitable response to the postural change, making their HRV indexes similar to the men's indexes in standing position. Women also presented the 1V% symbolic index higher than men in the supine position. Porta et al. (20) showed that this index corresponds to the simultaneous presence of LF and HF oscillations.

Position effect

Concerning the effect of postural change from supine to standing positions on the HRV, our results showed the RRi mean decreased in both, men and women. The RRi variance decreased only among men. The HFnu spectral components were higher in the supine position

when compared to the standing position in the women group, indicating a parasympathetic modulation reduction caused by the postural change maneuver in female subjects. Fagard et al. (31) also found a reduction in the vagal modulation as shown in the decreased HF indexes; however, that occurred with both genders and not only with women as observed in our study. Nevertheless, these authors evaluated a large age range (from 25 to 89 years old), which may have caused the results' differences between their study and ours.

The women of our study demonstrated a more appropriate response to postural change than the men even though women were postmenopausal, suggesting that the HR autonomic modulation is more preserved in that group. Another fact that seems to contribute to this hypothesis is the increase in the LF spectral components in normalized units according to the postural change only among women, indicating an increased sympathetic modulation in this group. Consequently, there were higher LF/HF ratio values in standing than in supine position. This sympathetic nervous system modulation stimulation in response to the postural change was also found in other studies on different populations (22,31,32).

We still observed the postural change effect on the 2LV% symbolic index in the women group, which was reduced with the change from supine to standing position, perhaps indicating a decrease in the vagal modulation of those female volunteers. That decrease was also evidenced by the reduction of the HFnu spectral index. According to Porta et al. (20,22), the 2LV% index is also related to the components of fast waves that correspond to the parasympathetic modulation the same way as the 2ULV% index correspond to it.

Regarding the Shannon entropy analysis, we found both, gender and postural change effects. Men presented higher complexity than women in the standing position. In addition, the Shannon entropy increased according to the postural change in the men group, and the complexity was higher in standing than in supine position. A possible explanation for these findings is due to the fact that the postural change did not have induced the increased sympathetic modulation observed by the small alteration in the LFnu presented in the male subjects. Although the decline of this spectral index has not been statistically significant, the small change might have affected the entropy values once a sympathetic modulation reduction could increase the complexity. It is possible that there are other factors associated to that condition. However, those factors, that might have influenced our findings, were not studied herein.

HRV spectral and symbolic analysis

Concerning the methodologies used for the HRV analysis, we observed that the symbolic analysis (non-linear method) in the elderly sample studied only detected a possible change in the parasympathetic modulation due to the postural change evidenced by the 2LV% index. On the other hand, the 0V% and 2ULV% indexes, which are reported as representative of the sympathetic modulation and the vagal modulation (20,21,22), remained without significant changes. The small number of participating volunteers, due to the rigorous criteria of inclusion and exclusion of subjects in this study, may have caused that. The symbolic analysis has shown to be effective to evaluate the cardiac autonomic modulation in other studies with other populations, though.

Clinical implications: The HRV study by linear and non-linear analysis is important to understand the cardiac autonomic modulation in various situations. The fact that older men have not had an adequate response to the postural change and the fact that they have had a lower HRV when compared to women of the same age directs our attention to the aging process, which may negatively influence the HRV in this population. Since the reduced HRV can be associated to a higher cardiovascular morbidity and mortality rates (3), it has an important clinical impact on the elderly. Therefore, that population should be encouraged to practice aerobic exercise training, which is wide-known that is important for the improvement of the cardiac autonomic modulation, minimizing the aging effects (13).

In conclusion, women presented a more appropriate response to the postural change than men in the age range studied, showing that their cardiac autonomic modulation may be more preserved than men's.

References

1. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-522.
2. 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* 1996; 93(5): 1043-1065.
3. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.

4. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93(3): 381-385.
5. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* 2001; 91(6): 2611-2618.
6. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94(2): 122-125.
7. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999; 277(6 Pt 2): H2233-H2239.
8. Neves, VFC, Perpétuo NM, Sakabe DI, Catai AM, Gallo Jr L, 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): 401-406.
9. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1400-1406.
10. Catai AM, Chacon-Mikahil MPT, Martinelli FS, Forti VAM, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Res* 2002; 35: 741-752.
11. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139-146.
12. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-1810.
13. Melo RC, Santos MD, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(9): 1331-1338.
14. Zhang, J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2007; 30: 374-379.

15. Huikuri HV, Mäkikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1878–1883.
16. Mäkikallio T M, Huikuri H V, Hintze U, Videbæk J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 178-182.
17. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 250-255.
18. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol* 2003; 36: 95-99.
19. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol* 2003; 92: 907-912.
20. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48: 1282–1291.
21. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 2005; 112: 465–470.
22. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnecci-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H702–H708.
23. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burgdorf C, et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1296-1303.
24. Cacciatori V, Gemma ML, Bellavere F, Castello R, De Gregori ME, Zoppini G, et al. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(3): 327-333.
25. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Santoro G, et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 85–90.

26. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10(8): 665-679.
27. Xing H, Shen Y, Chen H, Wang Y, Shen W. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism. *Chin Med J* 2001; 114(9): 906-908.
28. Silva E, Catai AM, Trevelin LC, Guimarães JO, Silva Jr LP, Oliveira L, et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Phys Med Biol* 1994; 33: 409 (Abstract).
29. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-492.
30. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 58: 178-193.
31. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens* 1999; 17: 1589-1599.
32. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1831.

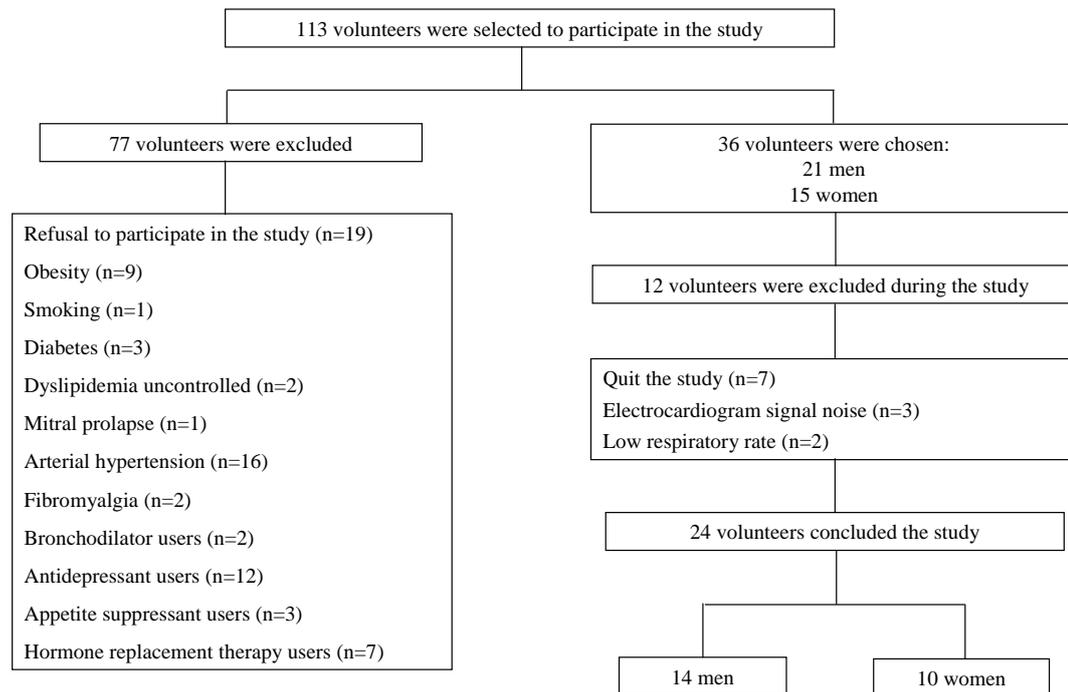


Figure 1: Flow diagram indicating sampling loss in the study.

Table 1: Anthropometric characteristics of each volunteers group.

| Characteristics | Men | Women |
|-------------------------------|-------------|--------------|
| Age (years) | 66.1 ± 3.5 | 65.3 ± 3.3 |
| Weight (Kg) | 70.1 ± 7.1 | 61.4 ± 9.8* |
| Height (m) | 1.67 ± 0.05 | 1.56 ± 0.05* |
| BMI (Kg/m²) | 25.2 ± 2.0 | 25.2 ± 3.6 |

Values are expressed as mean ± SD. BMI: body mass index.

*p<0.05 men vs women (Unpaired t-test).

Table 2: Heart rate variability through spectral and symbolic analysis in the supine and in the standing positions.

| | Men (n=14) | | Women (n=10) | | Gender Effect | | Position Effect | |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-----------------|--------------|
| | Supine | Standing | Supine | Standing | Supine | Standing | Men | Women |
| RRi Mean (ms) | 999.50±104.04 | 925.43±99.84 | 883.50±83.21 | 806.40±70.54 | 0.012 | 0.004 | 0.006 | 0.002 |
| RRi Variance (ms ²) | 1.36±1.09 | 1.02±0.75 | 0.68±0.47 | 0.71±0.40 | 0.169 | 0.396 | 0.025 | 0.879 |
| Spectral Analysis | | | | | | | | |
| LFnu (nu) | 57.56±31.17 | 54.15±25.70 | 24.60±19.67 | 49.85±20.51 | 0.008 | 0.666 | 0.707 | 0.012 |
| HFnu (nu) | 40.53±30.60 | 43.78±26.67 | 72.47±18.53 | 47.56±20.14 | 0.008 | 0.710 | 0.706 | 0.011 |
| LF/HF ratio | 4.14±4.81 | 2.58±3.27 | 0.45±0.52 | 1.72±2.12 | 0.018 | 0.539 | 0.310 | 0.020 |
| Shannon Entropy | 3.25±0.48 | 3.53±0.42 | 3.45±0.44 | 3.33±0.23 | 0.318 | 0.033 | 0.039 | 0.464 |
| Symbolic Analysis | | | | | | | | |
| 0V% | 30.03±13.63 | 25.85±12.52 | 20.40±12.19 | 29.24±11.65 | 0.089 | 0.508 | 0.252 | 0.074 |
| 1V% | 45.96±5.51 | 48.48±5.56 | 52.69±6.21 | 50.80±5.28 | 0.010 | 0.314 | 0.077 | 0.463 |
| 2LV% | 9.04±4.31 | 9.87±4.85 | 14.10±10.73 | 6.95±3.33 | 0.123 | 0.114 | 0.490 | 0.038 |
| 2ULV% | 14.97±7.95 | 15.81±5.42 | 12.81±3.76 | 12.13±6.07 | 0.435 | 0.133 | 0.712 | 0.672 |

Values are expressed as mean ± SD. LF/HF: low frequency/high frequency; LFnu: low frequency in normalized units; HFnu: high frequency in normalized units; RRi: RR intervals; 0V: patterns with no variations; 1V: patterns with one variation; 2LV: patterns with two like variation; 2ULV: patterns with two unlike variation. Unpaired t-test or Mann-Whitney test analyzed gender effect and paired t-test or Wilcoxon test analyzed position effect.

**APÊNDICE B – Outra produção científica no período:
Artigo submetido à Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**

Determinação do limiar de anaerobiose pela resposta da frequência cardíaca em esteira e cicloergômetro.

Natália Maria Perseguini¹, Anielle Cristhine De Medeiros Takahashi¹, Ester De Araújo Sousa¹, Ana Cristina Barroso de Siqueira¹, Ester Da Silva^{1,2}, Luis Aparecido Milan³, Audrey Borghi-Silva¹, Aparecida Maria Catai¹

¹Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP – Brasil

²Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba, SP – Brasil

³Departamento de Estatística, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP – Brasil

Resumo

O objetivo do estudo foi determinar limiar de anaerobiose (LA) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em teste de esforço físico dinâmico descontínuo tipo degrau (TEFDD-d) em cicloergômetro (CE) e esteira rolante (ER). Foram avaliados 10 homens (62 ± 8 anos), com fatores de risco ou doença cardiovascular já instalada. No CE a potência inicial foi 15W (incrementos de 10W). A partir da potência do LA foram realizadas duas cargas (decréscimo e acréscimo de 5W). Na ER a velocidade inicial correspondeu à caminhada confortável (com incrementos de 0,5km/h até 5,0km/h e a partir desta, aumentos de 4% na inclinação). A partir da carga do LA foi realizada mais uma velocidade (acrécimo de 0,5km/h). Determinou-se o LA aplicando um modelo semiparamétrico aos dados de frequência cardíaca (FC). Foram calculados os índices de VFC no domínio do tempo RMSSD e RMSM dos intervalos R-R e a FC média em cada nível de esforço. Nos dois ergômetros, observou-se aumento significativo da FC e nenhuma alteração dos índices RMSSD e RMSM comparando-se as cargas abaixo e acima do LA. Não foram observadas diferenças significativas entre os ergômetros. O modelo semiparamétrico para identificação do LA foi factível para os dois ergômetros, em protocolos de incrementos descontínuos.

Palavras-chave: limiar de anaerobiose, frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, cicloergômetro, esteira rolante.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
 Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676
 Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110
 Fax: (016) 3361.3176
 CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil
propg@power.ufscar.br - <http://www.propg.ufscar.br/>

CAAE 0039.0.135.000-08

Título do Projeto: EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE IDOSOS: COMPARAÇÃO ENTRE GÊNEROS

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Natália Maria Persequini, Profª Drª Aparecida Maria Catal (orientadora)

Parecer Nº. 326/2008

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU:

Excluir obrigatoriamente do TCLE, no 6º parágrafo a frase "nas intensidades de exercícios usadas não existem riscos de complicações para a saúde", uma vez que contradiz as afirmações anteriores e a Res. 196/96

3. Conclusão:

Projeto aprovado com recomendação

São Carlos, 8 de agosto de 2008.


 Prof. Dra. Cestina Paiva de Sousa
 Coordenadora do CEP/UFSCar

ANEXO B – Carta de submissão do estudo I à revista *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*

[BJMBR] Submission Acknowledgement

Quarta-feira, 5 de Maio de 2010

De: Editors <bjournal@fmrp.usp.br> [Adicionar a contatos](#)
Para: Natália Maria Perseguini <naty2911@yahoo.com.br>

Dear Dr. Natália Maria Perseguini:

Thank you for submitting the manuscript, "BJMBR-496 - Influence of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in elderly apparently healthy: spectral and symbolic analysis" to Brazilian Journal of Medical and Biological Research. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL:

<http://submission.scielo.br/index.php/bjmbr/author/submission/31280>

Username: naperseguini

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering our journal for publication of your paper.

Editors

Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

Av. Bandeirantes 3900

14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil

fax/phone: 55+16-3630-2778

phone: 55+16-3602-3173

E-mail: bjournal@fmrp.usp.br - bjournal@terra.com.br

On Line Version - <http://www.bjournal.com.br> - www.scielo.br/bjmbr