



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

Juliana Cristina Milan

**Estudo da sensibilidade barorreflexa e sua relação com a produção de
citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento**

São Carlos
2014

Juliana Cristina Milan

Estudo da sensibilidade barorreflexa e sua relação com a produção de citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento

Dissertação apresentada junto ao programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Biotecnologia,

Orientadores: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
Profa. Dra. Fernanda de Freitas Anibal

São Carlos
2014

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

M637es Milan, Juliana Cristina.
Estudo da sensibilidade barorreflexa e sua relação com a produção de citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento / Juliana Cristina Milan. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
90 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

1. Envelhecimento. 2. Análise espectral. 3. Citocinas. 4. Sensibilidade barorreflexa. I. Título.

CDD: 612.67 (20ª)

Juliana Cristina Milan

Dissertação de Mestrado submetida
à Coordenação do Programa de
Pós-Graduação em Biotecnologia,
da Universidade Federal de São
Carlos, como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em
Biotecnologia

Aprovado em: 21/08/2014

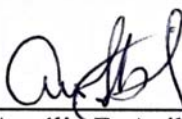
BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª Aparecida Maria Catai (Orientadora)
(Universidade Federal de São Carlos/ UFSCar)



Prof. Dr. Anderson F. da Cunha
(Universidade Federal de São Carlos/UFSCar)



Prof.ª Dr.ª Aurélia F. Anibal Vilar
(Universidade de São Paulo/ USP – Ribeirão Preto)

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF) e Laboratório de Função Articular, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e Laboratório de Parasitologia, Departamento de Morfologia e Patologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Projeto desenvolvido com apoio CNPq (Bolsa - Proc. nº 133427/2013-7) e FAPESP (Auxílio pesquisa - Proc. nº 2010/52070-4).

Dedico este trabalho a vocês que sempre me fizeram acreditar na realização dos meus sonhos e trabalharam muito para que eu pudesse realizá-los, meus pais, Jurity e Roberto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a Deus pela vida e por todas as coisas maravilhosas que me foram concedidas. Com sua benção e sua força, vou trilhando os caminhos em busca da minha felicidade pessoal e profissional.

Ao Ricardo, meu noivo, melhor amigo e companheiro, pelo carinho, compreensão, amor, por ter me aturado nos momentos de estresse e por tornar a minha vida cada dia mais feliz. Te amo!!!

Ao Gabriel, meu filho de coração, por ter me dado à oportunidade de experimentar o sentimento mais puro e verdadeiro: o amor materno! Agradeço a Deus por ter te colocado em minha vida, pois agora sou uma pessoa melhor!!!

Aos meus pais, Jurity e Roberto, o meu maior agradecimento, pois, é devido à educação e orientação que me deram ao longo da vida que escolhi seguir em busca de meus próprios sonhos e desejos, os quais estão se materializando também com o encerramento dessa etapa. Sou parte de vocês e essa conquista é nossa! Amo vocês!!!

A Tia Darcy, que me criou como filha, por quem tenho um enorme carinho e amor. Essa conquista também é sua!!!

A minha orientadora e amiga Profa. Dra. Aparecida Maira Catai, expresso a mais profunda gratidão e agradeço aos seus ensinamentos e conselhos, paciência, compreensão e incentivo que me fizeram crescer e por tantas vezes cuidar não somente do meu trabalho, mas também cuidar de mim.

A minha orientadora e amiga Profa. Dra. Fernanda de Freitas Anibal, por ter aceitado me orientar e por ter me dado oportunidade de aprender mais. Muito obrigada por seu incentivo, paciência, competência, carinho e amizade.

Aos meus sogros, Clélia e Claudio, não tenho palavras para agradecer todo o apoio e carinho dedicado a mim! Amo vocês!!!

A Dona Marta, vovó querida, obrigada pelo carinho. O prazer de partilhar momentos com a sua presença são sempre inigualáveis!!!

Aos meus cunhados Cristiano e Mayra pelos momentos de convivência, pela amizade e carinho!!!

A meus tios, tias, primos e primas, em especial a minha madrinha Luisa, tia Lola e tia Cleusa e prima Sandra e Orides, que vibraram comigo e sempre fizeram propaganda positiva a meu respeito. Obrigada por todo carinho!

Aos meus cachorros Menina e Timão, pelo amor incondicional e por estarem sempre ao meu lado, me alegrando nos dias felizes e nos dias difíceis também!

Agradeço em especial a minha tia Jurema e ao vovô Raweson que partiram desta vida durante essa etapa. Vocês estarão sempre em nossos corações e nas nossas lembranças, amados para sempre!!! A saudade ainda é imensa...

A minha avó Natalina (*in memorian*) e avôs Antônio e Paulo (*in memorian*) pelo carinho dedicado a mim durante suas jornadas nesse mundo. Agradeço em especial a minha avó Angélica (*in memorian*) pela presença constante em minha vida!!!

Aos meus amigos Natália, Torrinha (Vinicius) e Patrícia, porque em vocês encontrei verdadeiros irmãos. Obrigada pela paciência, pelo sorriso, pelo abraço, pela mão que sempre se estendeu quando precisei, a qualquer hora do dia e em qualquer momento, para qualquer coisa. Não tenho palavras para agradecer pelos almoços perdidos e pelos neurônios queimados! Esta caminhada não seria a mesma sem vocês!!!

Aos amigos da vida, Fabiana e Thiago, Camila, Livia, Camila Ferrari, Julianinha, Gabi, Amanda, Carol e Renatinha, porque mesmo quando distantes, estavam presentes em minha vida!!!

Aos docentes e amigos do NUPEF: Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva, Profa. Dra. Ester Silva, Alessandra, Beto, Bruno, Camila Nogi, Camila Pantoni, Cristina, Daniela, Flávia, Katiany, Luciana, Mariana, Milena, Nayara, Renata Gonçalves, Renata Mendes, Renata Trimer, Richard, Rodrigo, Silvia, Soraia, Vivian e Viviane, pelos agradáveis momentos compartilhados.

Aos amigos do laboratório de Parasitologia/DMP/UFSCar: Prof. Dra. Ana Afonso, Carol, Débora, Giovana, Joice, Laisa, Luciana, Maurício, Ricardo e Sandra, pelos agradáveis momentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Irineu Bianchini, com quem tive o prazer de discutir por diversas vezes, sobre diluições e estatísticas. Obrigada por disponibilizar-se a ajudar sempre que precisei!!!

A família Verani (Nelsy e José Roberto), amigos de longa data, por terem contribuído de maneira significativa na minha educação!!! Vocês foram essências para eu chegar até aqui!!!

A amiga Cynthia Aparecida de Castro por disponibilizar seu tempo para ajudar a superar os obstáculos encontrados na análise de citocinas e por todo ensinamento transmitido. Muito Obrigada!!!

A Profa. Stela Márcia Mattiello, por nos receber em seu laboratório e por disponibilizar os materiais necessários para a realização das análises de marcadores inflamatórios. Obrigada!!!

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Vasilceac (Zé), por disponibilizar seu tempo para análise dos marcadores inflamatórios e por todo ensinamento transmitido. Obrigada!!!

A Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, pelo exemplo, paciência e dedicação em aperfeiçoar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Alberto Porta, da Università Degli Studi di Milano - Itália, pelo empenho e pelas sugestões durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Adriano Del Vale e a Esmarilda L. Felipe Verdério (Liu), responsáveis pelo laboratório - Unilab de São Carlos, onde foram realizados os exames bioquímicos dos participantes de nossa pesquisa.

À Dra. Isabela A. Verzola Aniceto e ao Prof. Dr. Sérgio Lopes Brasileiro, cardiologistas da Unidade Saúde Escola/UFSCar, por auxiliarem nas avaliações clínicas de nossos voluntários.

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Aos órgãos de fomento CNPq e FAPESP, pelo suporte financeiro que viabilizou a realização desta pesquisa.

Aos voluntários dessa pesquisa, os meus mais sinceros agradecimentos, vocês disponibilizaram seu precioso tempo em prol da pesquisa científica. Obrigada!!!

E, por fim, a todos aqueles que por um lapso não mencionei, mas que colaboraram para esta pesquisa: Muito obrigada!!!

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

*“...Desejo que você, sendo jovem,
Não amadureça depressa demais,
E que sendo maduro, não insista em rejuvenescer
E que sendo velho, não se dedique ao desespero.
Porque cada idade tem o seu prazer e a sua dor e
É preciso deixar que eles escorram por entre nós...”*

*“...Desejo também que você plante uma semente,
Por mais minúscula que seja,
E acompanhe o seu crescimento,
Para que você saiba de quantas
Muitas vidas é feita uma árvore...”*

(Victor Hugo)

RESUMO

O envelhecimento causa alterações em diversos subsistemas humanos como o cardiovascular e imunológico. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre a função barorreflexa, por meio de algoritmo linear (análise espectral cruzada) e citocinas pró-inflamatórias no processo de envelhecimento e ainda, avaliar a sensibilidade barorreflexa, IL-6, TNF- α e PCRus em diversas faixas etárias e no processo de envelhecimento. Foram avaliados 110 indivíduos aparentemente saudáveis divididos em 5 grupos com 22 indivíduos cada, de acordo com a faixa etária: 21-30 anos, 30-40 anos, 40-50 anos, 50-60 anos, 60-70 anos. O protocolo experimental consistiu em uma coleta de amostras de sangue para a análise dos marcadores inflamatórios e no mesmo dia foram coletados o eletrocardiograma (ECG), a pressão arterial de pulso e a respiração por 15 minutos na postura supina, logo após foi realizada a mudança postural ativa de supino para ortostatismo, permanecendo 15 minutos nesta posição a coleta de sangue. Para a análise da sensibilidade barorreflexa foi utilizada a análise espectral cruzada e o método ELISA para análise das citocinas TNF- α e IL-6. Os dados foram analisados por meio do teste de análise de variância ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey ou Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Dunn's de acordo com a normalidade dos dados e teste de Correlação de Spearman. O nível de significância estabelecido para os testes foi de 5%. Os principais resultados foram: 1) redução da sensibilidade barorreflexa durante o processo de envelhecimento; 2) aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios no processo de envelhecimento; 3) relação negativa entre a IL-6 e fase e ganho em BF; 4) relação negativa entre PCRus e coerência, fase e ganho em BF. Pode-se concluir que o envelhecimento natural humano causa a redução da sensibilidade barorreflexa e aumento dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios estudados, ainda a diminuição da sensibilidade barorreflexa em consequência da diminuição da função autonômica vagal correu na faixa etária 41-50 e somente na faixa etária seguinte foi observada alterações nos marcadores inflamatórios.

Descritores: envelhecimento, análise espectral cruzada, citocinas, sensibilidade barorreflexa

ABSTRACT

Aging causes changes in several human subsystems such as the cardiovascular and immune systems. The objective of this study was to evaluate the relationship between baroreflex function through linear algorithm (cross-spectral analysis) and proinflammatory cytokines in the aging process and also assess the baroreflex sensitivity, TNF- α , IL-6 and hsCRP in different ages and in the aging process. One hundred and ten apparently healthy subjects divided into 5 groups with 22 individuals each, according to age were evaluated: 21-30 years, 30-40 years, 40-50 years, 50-60 years, 60-70 years. The experimental protocol consisted of a blood samples collection for analysis of inflammatory markers and in the same day were collected ECG, blood pressure and respiratory movements for 15 minutes in the supine position and in standing position, after the active postural change for 15 minutes. For the analysis of baroreflex sensitivity cross spectral analysis (coherence, phase and gain) was used and ELISA method for analysis of TNF- α and IL-6 was used. Data were analyzed using analysis of variance one-way ANOVA test with Tukey test post-hoc or Kruskal-Wallis one-way ANOVA with Dunn's post-hoc according to the normality of the data and the Spearman correlation test. The level of significance for the tests was 5%. The main results were: 1) reduced baroreflex sensitivity during the aging process; 2) increased levels of inflammatory markers in the aging process; 3) negative correlation between IL-6 and BF gain and phase; 4) negative relationship between hsCRP and coherence, phase and gain in BF. It can be concluded that the human natural aging causes a loss of baroreflex sensitivity and increased serum levels of inflammatory markers studied, although the decrease in baroreflex sensitivity as function of the decreasing of vagal autonomic function occurred in the 41-50 age range, and only in the next age was observed changes in inflammatory markers.

Keywords: aging, cross spectral analysis, cytokines, baroreflex sensitivity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - A. Distribuição percentual da população residente no Brasil, por sexo, segundo os grupos de idade - 2002/2012. B. Distribuição percentual da população projetada, por grupos de idade - Brasil - 2020/2060..	32
Figura 2 – Representação esquemática do arco barorreflexo.	34
Figura 3 - Mecanismos colinérgicos de modulação da função imunológica e controle da inflamação.	39
Figura 4 - Diagrama de fluxo dos indivíduos elegíveis para o estudo.	43
Figura 5 - Ilustração do procedimento experimental realizado na posição ortostática.	47
Figura 6 - Ilustração do posicionamento dos equipamentos pertencentes ao Finometer	48
Figura 7 - Ilustração da aquisição dos sinais de ECG, onda de pressão e sinal respiratório.	49
Figura 8 - Exemplo de ondas de ECG, pressão arterial, e sinal respiratório.	50
Figura 9 - Ilustração de um tacograma e sistograma de um dos sujeitos do estudo, nas posições supina e ortostática	51
Figura 10 - Ilustração de um modelo bivariado autorregressivo para descrição da interação da variabilidade das séries dos intervalos R-R e pressão arterial sistólica (PAS).	52
Figura 11 - Exemplo representativo da coerência entre SAP e iRR em baixa (BF) e alta (AF) frequência.	53
Figura 12- Exemplo representativo de análise espectral cruzada entre os intervalos iRR e PAS de um dos participantes do estudo.	54
Figura 13 - Ilustração das etapas do método ELISA.	55
Figura 14 - Dados das análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em supino por faixa etária.	58
Figura 15 - Dados das análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em ortostatismo por faixa etária.	59
Figura 16 - Relação entre a idade e as análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em supino.	61
Figura 17 - Relação entre a idade e as análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em ortostatismo.	62
Figura 18 - Dados da quantificação dos níveis de PCRus dos grupos estudados.	63
Figura 19 - Dados da quantificação dos níveis de TNF- α dos grupos estudados.	63
Figura 20 - Dados da quantificação dos níveis de IL-6 dos grupos estudados.	64
Figura 21 - Relação entre a idade e PCRus.	65

Figura 22 - Relação entre TNF- α e idade.....	65
Figura 23 - Relação entre IL-6 e idade.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Relação entre PCR-us, TNF- α e IL-6 e os índices fase, coerência e ganho da análise espectral cruzada na posição supina e ortostática.....	67
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	acetilcolina
AF	banda de alta frequência em unidades absolutas
BF	banda de baixa frequência em unidades absolutas
DM	diabetes mellitus
ECG	eletrocardiograma
FB	feedback
FC	frequência cardíaca
HDL	lipídio de alta densidade
Hz	Hertz
IAM	infarto agudo do miocárdio
IFN	interferon
IL	interleucina
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de massa corporal
iRR	intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma
LDL	lipídio de baixa densidade
mg/dL	miligramas por decilitro
mg/L	miligramas por litro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
NA	núcleo ambíguo
NTS	núcleo do trato solitário
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C-reativa
PCRus	proteína C-reativa ultra sensível
pg/ml	pictogramas por mililitro
SNA	sistema nervoso autonômico
SNC	sistema nervoso central
SNS	sistema nervoso simpático
SNP	sistema nervoso parassimpático
TECP	teste de exercício cardiopulmonar

TNF	fator de necrose tumoral
TNF- α	fator de necrose tumoral α
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VLDL	lipídio de muito baixa densidade
VPA	variabilidade da pressão arterial
VO ₂	consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	31
2 OBJETIVOS	41
2.1 Objetivo geral	41
2.2 Objetivos específicos	41
3 MÉTODOS	42
3.2 Aspectos éticos	43
3.3 Procedimentos experimentais	43
3.4 Protocolo experimental	44
3.4.1 Teste de exercício físico clínico	44
3.4.2 Teste de exercício cardiopulmonar	45
3.4.3 Coleta de sangue	45
3.4.4 Avaliação não invasiva do controle autonômico cardiovascular	46
3.4.5 Aquisição dos sinais	47
3.5 Processamento de dados	49
3.5.1 Extração das séries de variabilidade batimento a batimento	49
3.5.2 Análise espectral cruzada	51
3.5.3 Quantificação dos níveis de citocinas séricas	54
3.6 Análise estatística	55
4. RESULTADOS	56
4.1 Características dos participantes do estudo	56
4.2 Análise bivariada entre iRR e PAS	56
4.2.1 Análise da relação entre a análise bivariada e idade	60
4.3 Determinação dos níveis de PCRus e citocinas séricas	62
4.3.1 Análise da relação entre marcadores inflamatórios e idade	64
4.4 Análise da relação entre marcadores inflamatórios e análise bivariada	66
5. DISCUSSÃO	68
5.1 Análise bivariada entre iRR e PAS em função da idade	68
5.2 Análise dos níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios (PCRus, IL-6 e TNF- α) em função da idade	72
5.3 Relação entre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios e a análise bivariada.	73
6. CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	76
ANEXO A –	84
ANEXO B	87

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional mundial é um fenômeno que vem crescendo a cada dia. No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o envelhecimento populacional ocorreu devido a diversos motivos dentre eles, redução da taxa de fecundidade, melhorias nas condições de vida e avanços na medicina. Desde 2002 tem-se observado a inversão da pirâmide populacional, ou seja, estreitamento da base da pirâmide e alargamento de seu topo. Ainda, estima-se que em 2020, 13,7% da população terá sessenta anos ou mais, já em 2060 essa porcentagem quase triplicará e chegará a 33,7% da população (figura 1B) (IBGE, 2013).

Dentro deste contexto, o perfil de saúde no Brasil também foi alterado. Na década de 50, as doenças infecto-contagiosas representavam 40% das mortes e as doenças cardiovasculares representavam 12% das mortes ocorridas no país. Em contrapartida, em 2005, segundo o Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares passaram a representar 40% das mortes e as infecto-contagiosas 10% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Dentre as doenças cardiovasculares responsáveis por mortes no Brasil, a hipertensão arterial está em quinto lugar e está intimamente ligada a outras doenças como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e diabetes mellitus (DM), que também ocupam lugar de destaque entre as doenças que mais causam óbitos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em consequência das mudanças no perfil de saúde, foi necessário o desenvolvimento de novas tecnologias que permitiu enormes avanços na área da medicina, por eliminar e/ou reduzir parte dos fatores intrínsecos que levam a morte do ser humano (BUCKWALTER, 2000). Nesta perspectiva, estudos para o desenvolvimento de novos conhecimentos sobre diagnóstico, tratamento e principalmente, prevenção de doenças para melhorar a qualidade de vida é de fundamental importância (KEEN, 2007).

O processo de envelhecimento desencadeia uma série de alterações fisiológicas nos vários sistemas biológicos (cardiovascular, respiratório, neuroendócrino, imune, metabólico), sendo que a integração destes sistemas é responsável por manter a homeostase dos mesmos. Frente a mecanismos estressores, que promovem a perda e/ou redução da homeostase, o funcionamento integrado dos mesmos fica comprometido, e como consequência, as respostas de cada sistema frente a mecanismos estressores ficam comprometidas (KAPLAN et al., 1991; VARADHAN et al., 2009).

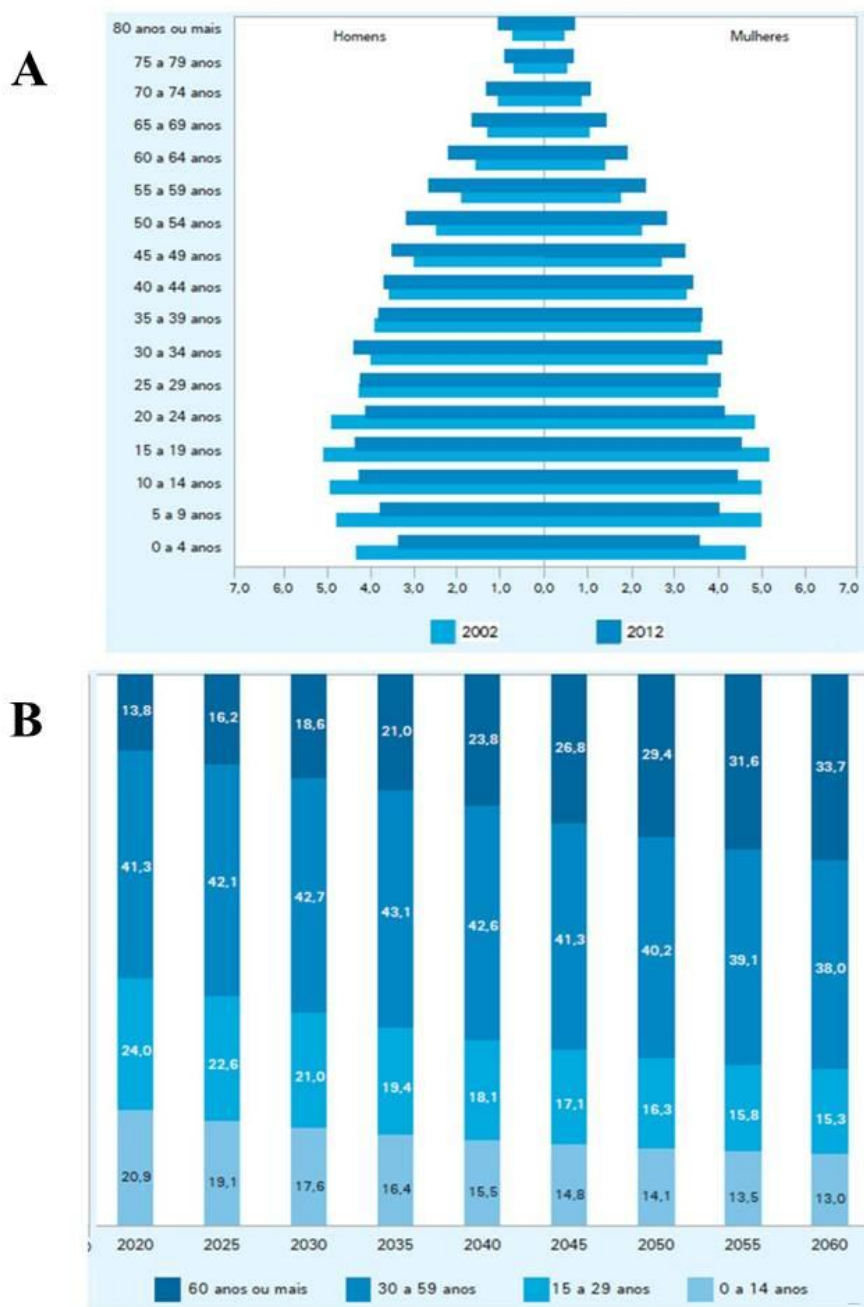


Figura 1 - A. Distribuição percentual da população residente no Brasil, por sexo, segundo os grupos de idade - 2002/2012. B. Distribuição percentual da população projetada, por grupos de idade - Brasil - 2020/2060. Fonte: Material adaptado de IBGE, Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica, n. 32, 2013.

O termo senescência é utilizado para descrever as alterações do envelhecimento natural humano, isto é, o envelhecimento sadio, sem a associação de doenças. Em contrapartida a senilidade é o termo atribuído para o envelhecimento patológico, com presença de doenças como, por exemplo, a hipertensão arterial e osteoporose (FARINATTI, 2002).

Segundo Zaslavsky e Gus (2002) o envelhecimento do organismo, especificamente do sistema cardiovascular tem como consequência o aparecimento de diversas alterações fisiopatológicas e/ou doenças. Com o avanço da idade, pode-se observar modificações nos vasos sanguíneos (LAKATTA e LEVY, 2003; LAKATA, 2008), como diminuição da luz vascular e disfunção endotelial (BORTOLOTTI, 1999), aumento da espessura e redução da complacência das paredes do ventrículo esquerdo (FLEG e STRAIT, 2012; DAI et al., 2012), aumento do espessamento e rigidez da parede das artérias e formação de placas de ateroma na camada íntima, resultando em uma diminuição da sensibilidade dos receptores periféricos e na estimulação da via autonômica aferente (MILIC et al., 2009), além de alterações no sistema nervoso autonômico eferente cardiovascular, caracterizadas pela redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (SIMPSON e WICKS, 1988; CATAI et al., 2002; MELO et al., 2005; BARANTKE et al., 2008; TAKAHASHI et al., 2012) e diminuição da sensibilidade barorreflexa (FAUVEL et al., 2007; BARANTKE et al., 2008). Este conjunto de alterações pode levar a um aumento da pressão arterial (PA), promovendo maior sobrecarga ao sistema cardiovascular (VI DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). O aumento na PA pode ser considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas como a insuficiência e a doença coronariana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A pressão arterial a cada batimento cardíaco pode ser regulada por receptores de pressão, também chamados de barorreceptores, que estão localizados no arco aórtico e seio carotídeo e são constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia destes vasos (IRIGOYEN et al., 2001). Eles respondem a vários estímulos, como modificações de volume sanguíneo, mudança postural ativa (BARANTKE et al., 2008) e passiva (PORTA et al., 2011), manobra de Valsalva (HUANG et al., 2007), exercício físico (LA ROVERE et al., 2002) e injeção de drogas (MILIC et al., 2009). Quando ocorre a diminuição da pressão arterial, tais receptores são menos estimulados, reduzindo a atividade vagal sobre o coração. Em situação oposta, quando ocorre o aumento da pressão arterial, os receptores de pressão são mais estimulados e como consequência ocorre aumento da modulação vagal e diminuição da modulação simpática, promovendo diminuição da frequência cardíaca, retorno venoso, volume sistólico e resistência vascular periférica, promovendo, assim, a redução dos níveis de pressão arterial (MONAHAN, 2007). O mecanismo primário para a regulação da pressão arterial é conhecido como barorreflexo arterial e consiste em um mecanismo de *feedback* (FB) (MONAHAN, 2007).

O mecanismo do barorreflexo arterial tem início nos barorreceptores arteriais e a informação é conduzida pelo nervo de Hering e posteriormente, pelo nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e vago (fibras aórticas), até o sistema nervoso central (SNC), na região do núcleo do trato solitário (NTS). A partir do NTS, a informação é projetada para dois grupos de neurônios no bulbo ventrolateral. O primeiro grupo constitui-se de neurônios inibitórios localizados na área ventrolateral caudal do bulbo, que por sua vez, projetam-se para neurônios pré-motores do sistema nervoso simpático (SNS) localizados na área ventrolateral rostral e terminam no coração e vasos sanguíneos promovendo alterações na contratilidade cardíaca e resistência vascular periférica. O segundo grupo de neurônios está localizado no núcleo ambíguo (NA) e núcleo dorsal motor do nervo vago, que contém os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático (SNP). De cada uma dessas áreas, neurônios são projetados para regiões mais rostrais do SNC, levando informações ao coração (IRIGOYEN et al., 2005). A figura 2 esquematiza o mecanismo descrito.

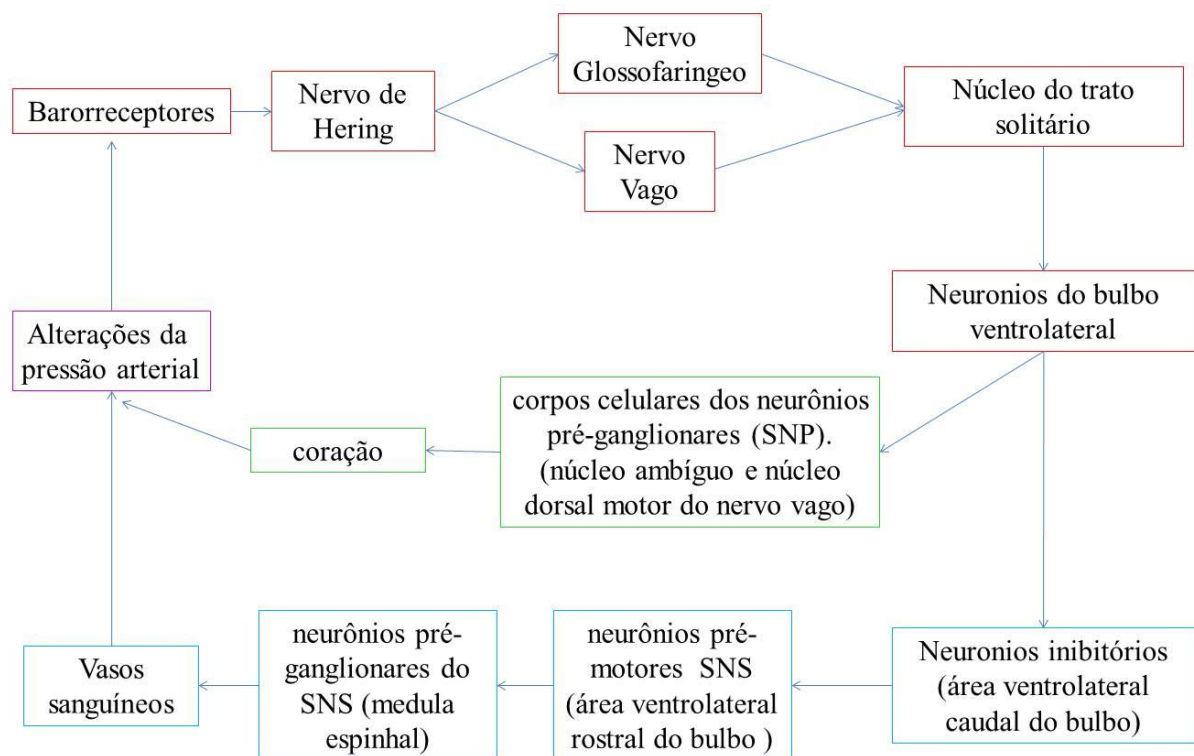


Figura 2 – Representação esquemática do arco barorreflexo. SNP: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático.

Os barorreceptores respondem em questão de segundos a mudanças de pressão arterial, podendo aumentá-la em até duas vezes o valor normal dentro 5 a 10 segundos,

enquanto que a inibição súbita pode diminuir para a metade do valor normal dentro de 10 a 40 segundos. Portanto, é o mais rápido mecanismo de controle arterial presente no organismo humano (GUYTON e HALL, 2000) por meio da regulação do calibre dos vasos, reatividade vascular, distribuição de fluido dentro e fora dos vasos e modificações do débito cardíaco (IRIGOYEN et al., 2003).

Assim, a sensibilidade barorreflexa pode ser utilizada como uma importante medida da função autonômica cardíaca. Em humanos, ela pode ser medida de forma não invasiva, por meio de estímulos de mecanismos estressores (BARANTKE et al., 2008; PORTA et al., 2011; HUANG et al., 2007; LA ROVERE et al., 2002; MILIC et al., 2009). Já em modelos animais é possível a avaliação de forma invasiva, com o uso de cateteres para medida direta de pressão arterial (DI SONG et al., 2005;) associada (NASIMI e HATAM, 2011; WANG et al., 2013;) ou não (GUIMARÃES et al., 2013) com uso de injeção de drogas que modificam as respostas pressóricas

Com o intuito de se avaliar a sensibilidade barorreflexa, de forma não invasiva, é necessário utilizar técnicas que propiciem a análise conjunta das flutuações espontâneas da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistólica (PAS) (DE BOER et al., 1985; ROBBE et al., 1987; TAYLOR e ECKBERG, 1996; WITCHERLE et al., 2000). Diversas metodologias foram descritas na tentativa de estimar a sensibilidade barorreflexa, como por exemplo, o método da sequência, que analisa a relação entre o aumento/diminuição da pressão arterial e aumento/diminuição dos iRR por meio da regressão linear onde sua inclinação é usada como o índice da sensibilidade barorreflexa cardíaca (PERSSON et al., 2001; MARTINEZ-GARCIA et al., 2012)

Porém, nos últimos anos, algoritmos computadorizados foram desenvolvidos para quantificar as relações existentes entre iRR e PAS. Dentre as metodologias utilizadas enfoque tem sido dado para a análise espectral cruzada (*cross-spectral analysis*) (DE BOER et al., 1985; ROBBE et al., 1987; WITCHERLE et al., 2000; GULLI et al., 2003), que consiste na avaliação da sensibilidade barorreflexa no domínio da frequência, diferentemente do método da sequência, que é avaliada no domínio do tempo (ROBBE et al., 1987). Nessa abordagem, as séries de intervalos R-R e o sinal de pressão de pulso periférico são analisados conjuntamente para investigar o mecanismo de acoplamento da regulação cardiovascular em curto prazo (CEVESE et al., 2001; NOLLO et al., 2005). É assumida a linearidade entre as séries e analisadas pela função de coerência e função de transferência (fase e ganho). A série de entrada, ou seja, a causa, representada pela pressão arterial sistólica e outra série de saída ou efeito, representada pelos intervalos RR (NOLLO et al., 2005). Por assumir esse sentido

entre as séries é possível dizer que existe um mecanismo de *feedback*, no entanto, a existência de uma relação pura e causal a partir da PAS para os intervalos RR é implicitamente assumido, mas não é testado por essa abordagem (NOLLO et al., 2005).

Tal como o sistema cardiovascular, o sistema imunológico também sofre alterações funcionais na medida em que ocorre o processo de envelhecimento (LICASTRO et al., 2005) e a este processo, dá-se o nome de imunosenescência (ÁLVAREZ-RODRIGUEZ et al., 2012). Dentre os processos biológicos relacionados ao envelhecimento, observamos um remodelamento do sistema imunológico frente as resposta inata e adaptativa. Embora, exista a plasticidade e renovação do sistema imune mesmo em indivíduos senis, a perda funcional dos órgãos linfóides, como involução do timo, o estresse oxidativo e o encurtamento dos telômeros ao longo da vida são os principais fatos que explicam a diminuição do repertório imunológico relacionado à idade (LONGO et al., 2003).

Sabe-se que com o envelhecimento ocorre a diminuição funcional na resposta imune, tanto nos componentes da resposta imune inata, bem como na resposta imune adaptativa, contribuindo para o aumento na incidência de infecções, câncer, doenças autoimunes e doenças inflamatórias crônicas como a aterosclerose (FULOP et al., 2006).

A hipótese que pode explicar as diferenças encontradas no sistema imune em indivíduos idosos recebe o nome de “*Inflammaging*”, que relaciona as diversas patologias relacionadas com o envelhecimento após exposição à patógenos e outras fontes indutoras de respostas inflamatórias, bem como, a própria reação do organismo frente a cada estímulo durante toda a vida. Esse fenômeno favorece acúmulo de lesões crônicas e podem ser determinantes nas doenças como aterosclerose, diabetes tipo II, e doenças neurodegenerativas

Dentro deste contexto o termo *inflammaging*, introduzido recentemente, passou a ser amplamente utilizado para designar o processo inflamatório característico do envelhecimento. O *inflammaging* parece ser uma propensão progressiva a um estado pró-inflamatório de pequena intensidade, sub-clínico, sistêmico e crônico (FRANCESCHI et al., 2000). Durante o *inflammaging* o balanço de citocinas no organismo sofre alterações, provavelmente devido à perda da homeostase, contribuindo para a maior predisposição a doenças e agravamento de doenças crônicas como, por exemplo, hipertensão arterial e diabetes. Assim, o *inflammaging* parece estar associado a aumento da morbidade e da mortalidade em idosos (SCHNABEL et al., 2013).

As características fenotípicas relacionadas ao polimorfismo genético interferem nos mediadores inflamatórios, como por exemplo, na produção de citocinas, pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e também participa diretamente na expectativa de vida dos indivíduos,

dessa forma, é possível entender porque alguns indivíduos são mais predispostos ou não a desenvolver uma resposta inflamatória e esse fator também pode estar relacionado à sua longevidade (SAVIOLI et al., 2006).

As citocinas, extenso grupo de glicoproteínas de baixo peso molecular são representantes do sistema imune e conseqüentemente, as principais mediadoras da resposta inflamatória, controlando diferentes funções celulares dentro da resposta imune e endócrina (MALDOVEANU et al., 2001). Dentre os diversos grupos de mediadores inflamatórios, estão os interferons (IFN), fatores de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL), as últimas, compõe um extenso grupo e cada IL atua sobre um grupo limitado e específico de células (NAOUN, 2001). Alterações fisiológicas provocadas por diversas patologias como o câncer ou doenças autoimunes, ou ainda alterações oriundas do processo de envelhecimento humano, podem levar ao comprometimento de importantes funções do sistema imune (FULOP et al., 2006).

Neste contexto o *inflammaging*, em particular, as elevações nos níveis de TNF- α , IL-6, IL-1 e proteína C reativa (PCR), são importantes fatores independentes de risco de morbidade e mortalidade em pessoas idosas (BAYLIS et al., 2013) e preditores de risco para doenças cardiovasculares (KRABBE et al., 2004; BAYLIS et al., 2013).

As citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α são comumente estudadas e há um consenso em relação ao aumento das concentrações em indivíduos idosos, IL-6 (COHEN et al., 1997; FORSEY et al., 2003; WOLF et al., 2012) e TNF- α (COHEN et al., 1997; MCNERLAN et al., 2002; GONZALO-CALVO et al., 2010; ALVAREZ-RODRIGUES et al., 2012).

Dentre as citocinas acima citadas, o TNF- α (citocina pró-inflamatória), uma das principais citocinas pró-inflamatórias, está entre as primeiras citocinas na cascata inflamatória responsável pela estimulação da produção da IL-6. De forma conjunta TNF- α e IL-6, regulam a produção PCR, importante índice do sistema inflamatório (SIMPSON et al., 2012), utilizado na prática clínica e também como marcador inflamatório no processo de envelhecimento (Krabbe et al., 2004; Baylis et al., 2013). Níveis plasmáticos de TNF- α têm sido correlacionados com dislipidemia e aumento da prevalência de doenças cardiovasculares em idosos com mais de 80 anos (KRABBE et al., 2004) e com a imunopatogenese da doença de Alzheimer, sendo o TNF- α também um fator que contribui para a produção de autoanticorpos, indicativo de doenças como aterosclerose, fibrose e demência (BOREN et al., 2004).

A IL-6 é considerada a citocina dos gerontologistas (KRABBE et al., 2004) . Na literatura, há evidências de que alterações nos níveis de IL-6 estão associadas a agravos à

saúde característicos do envelhecimento, tais como: diminuição de massa corporal magra, anemia, osteopenia, aumento de proteínas inflamatórias (como a proteína C reativa) (FORSEY et al., 2003), incapacidade funcional e mortalidade, juntamente com a produção elevada de IL-1 (JYLHÄ et al., 2007). Ainda, A IL-6 pode ser considerada marcador de doenças cardiovasculares subclínicas, sendo inclusive preditor de mortalidade (KRABBE et al., 2004).

Considerando que o processo de envelhecimento promove o aumento dos níveis circulantes dos marcadores inflamatórios e diminuição da função do sistema nervoso autonômico cardíaco, trabalhos referem que o sistema nervoso parassimpático (vagal) pode inibir a resposta da inflamação por meio da descarga de acetilcolina (ACh) e supressão da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como descrito pela via anti-inflamatória colinérgica (HAENSEL et al., 2008; MADSEN et al., 2007; NOLAN et al., 2007; ULLOA, 2005).

Embora a tentativa de entender a ligação funcional entre o sistema nervoso parassimpático e o sistema imunológico foi sugerida há mais de 40 anos (STROM et al., 1972), somente na última década foi possível identificar as vias de sinalização que conectam os sistemas, ambos, importantes para a manutenção da homeostase do organismo. Essa via foi descrita inicialmente por Borovikova e colaboradores (2000) e estudos subsequentes contribuíram enormemente para o conhecimento nessa área (HUSTON et al., 2011; SLOAN et al., 2007; TRACEY, 2002; TRACEY et al., 2007; TRACEY et al., 2009).

De acordo com a via anti-inflamatória colinérgica, as citocinas produzidas em tecidos periféricos sinalizam para o SNC a presença de inflamação no organismo. No SNC ocorre a estimulação de aferências do nervo vago desencadeando uma resposta inflamatória global, que inclui a ativação da via eferente do parassimpático (nervo vago), que tem a acetilcolina como neurotransmissor (via colinérgica). A ativação do receptor α -7 nicotínico, presente nos macrófagos, desencadeia uma série de mecanismos de sinalização que em células inflamatórias exercem efeitos anti-inflamatórios diretos através da diminuição da translocação do fator de transcrição NF- κ B para o núcleo da célula, ou indiretos através da ativação do fator transcricional STAT3, via fosforilação pela JAK2 (DE JONGUE et al., 2005; HUSTON et al., 2011; SLOAN et al., 2007; TRACEY, 2002; TRACEY et al., 2007; TRACEY et al., 2009;) (figura 3).

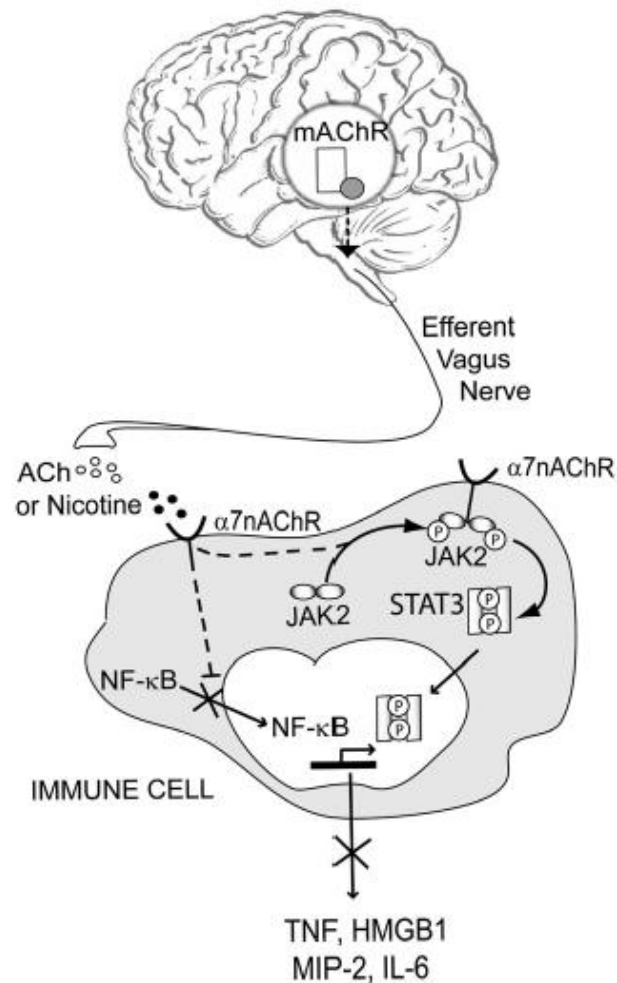


Figura 3 - Mecanismos colinérgicos de modulação da função imunológica e controle da inflamação. Fonte: Material adaptado de Gallowitsch-Puerta M. and Pavlov V. A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sciences*, v. 80, p. 2325-2329.

Ressalta-se que, a maior parte dos trabalhos relaciona o sistema imune por meio das citocinas e o controle do sistema nervoso autônomo, a partir da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (EFTEKHARI et al., 2013; KANEL et al., 2008; MARSLAND et al., 2007; SLOAN et al., 2007). Enquanto o presente trabalho tem um diferencial por avaliar a função autonômica cardiovascular por meio análise da variabilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca de uma população saudável de diferentes faixas etárias e por conseguinte a sensibilidade barorreflexa, obtida pelo método do acoplamento cardiovascular, utilizando-se de análise espectral cruzada das séries temporais dos intervalos RR do eletrocardiograma e da PAS, a partir da pressão de pulso periférico.

Sendo assim, hipotetizamos, que alterações, como a diminuição na sensibilidade do barorreflexo arterial proveniente do envelhecimento natural humano tem relação com o

aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, pois o sistema nervoso autonômico (simpático e parassimpático), responsável pelo controle cardiovascular, age de maneira a inibir ou promover a inflamação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a relação existente entre a sensibilidade barorreflexa e os níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias produzidas no processo de envelhecimento humano.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- a) avaliar a sensibilidade barorreflexa por meio do método de acoplamento cardiovascular (análise espectral cruzada) por faixas etárias e no processo de envelhecimento
- b) Determinar a concentração sérica dos marcadores inflamatórios (PCRus, TNF- α e IL-6) por faixas etárias e no processo de envelhecimento.

3 MÉTODOS

3.1 Participantes

A população do estudo foi composta de indivíduos de ambos os sexos da cidade de São Carlos e região. A pesquisa foi divulgada por meio de cartazes, jornal e internet. Foram estudados 110 indivíduos divididos em 5 grupos de acordo com a idade: grupo 21-30 (idade entre 21 e 30 anos), grupo 31-40 (idade entre 31 e 40 anos), grupo 41-50 (idade entre 41 e 50 anos), grupo 51-60 (idade entre 51 e 60 anos) e grupo 61-70 (idade entre 61 e 70 anos) com 22 indivíduos em cada grupo (11 homens e 11 mulheres). O cálculo amostral foi realizado baseado na correlação de duas variáveis (power = 0,80, α = 0,05 e correlação de 0,60) totalizando um $n = 19$.

Foram incluídos no estudo indivíduos com nível de compreensão suficiente para entendimento da rotina dos testes, que apresentaram ECG de 12 derivações sem alterações nas seguintes situações: repouso e durante teste de exercício físico clínico, ainda, sem apresentar sinais e sintomas de intolerância ao esforço, não possuir doenças cardiovasculares, disfunções osteomioarticulares, respiratórias, neurológicas ou vasculares incapacitantes diagnosticadas. Foram excluídos do estudo indivíduos que apresentaram índice de massa corporal ≥ 30 Kg.m², etilistas, fumantes, diabéticos, hipertensos, usuários de drogas ilícitas ou medicamentos que afetassem as respostas das variáveis estudadas, bem como mulheres em uso de medicação anticoncepcional ou reposição hormonal. Ainda, foram excluídos os indivíduos que apresentaram valores de nível sérico de PCRus sugestivos de inflamação aguda, ou seja, acima do limite superior de normalidade: 3,0 mg/L (POTSCH et al., 2006). A Figura 4 ilustra o diagrama de fluxo de inclusão, exclusão e perdas dos indivíduos do estudo.

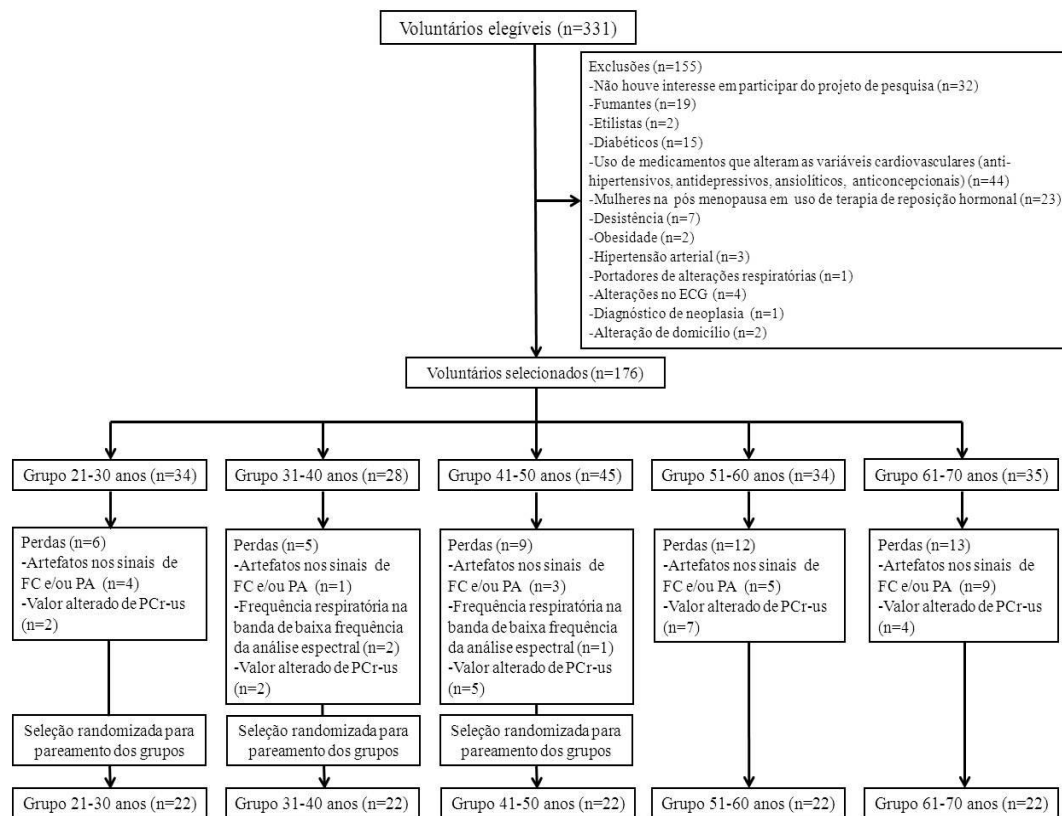


Figura 4 - Diagrama de fluxo dos indivíduos elegíveis para o estudo e estudados.

3.2 Aspectos éticos

Os participantes do estudo foram informados a respeito dos procedimentos a serem realizados e métodos utilizados no estudo. Também foram fornecidas informações sobre o sigilo dos dados coletados e preservação da identidade dos participantes. Após a livre aceitação em participar da pesquisa, os participantes leram e assinaram o 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 nº 328.472 - Anexo A).

3.3 Procedimentos experimentais

Os testes e procedimentos experimentais foram realizados no mesmo período do dia, considerando-se o ciclo circadiano. A sala em que foram realizadas as avaliações foi preparada a fim de garantir condições adequadas para os procedimentos. A temperatura (22–23°C) e a umidade relativa do ar (40–60%) foram controladas artificialmente por meio de condicionador de ar e, quando necessário, por umidificador de ambiente. Os voluntários foram orientados previamente aos experimentos para na véspera e no dia do teste: não realizar

esforços extenuantes, não ingerir bebidas alcoólicas e estimulantes (chá, café, chocolate, refrigerante), alimentar-se bem e ter um bom período de sono (tempo e qualidade), fazer uma refeição leve até 2 horas antes do teste e vestir roupas e calçados (tênis) confortáveis. No dia da realização dos testes experimentais foram realizados procedimentos de familiarização dos voluntários com os protocolos experimentais, pessoal técnico, equipamentos e materiais empregados e as condições relacionadas ao estado de saúde do participante foram observadas anteriormente ao início do experimento, para verificar a ocorrência de uma noite de sono regular e para confirmar se as variáveis cardiovasculares (FC e PA) estavam dentro dos limites de normalidade. Ainda, para as mulheres participantes do estudo, em idade reprodutiva, a fase do ciclo menstrual foi controlada, sendo que a avaliação não invasiva do controle autonômico cardiovascular (VFC e VPA), a análise dos níveis séricos de PCRus e a coleta da amostra sanguínea para quantificação dos níveis de TNF- α e IL-6 foram realizadas na fase folicular, período compreendido entre o sétimo e o décimo dia, ou seja, entre o término da menstruação e a metade do ciclo.

3.4 Protocolo experimental

Os voluntários foram submetidos à avaliação clínica e funcional que consistiu em anamnese, que foi realizada com o objetivo de identificar as características pessoais, hábitos de vida, nível de atividade física, uso de medicamentos e presença de doença ou fator de risco conhecido. Esta avaliação foi conduzida por fisioterapeuta e realizada no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar. Os voluntários ainda foram submetidos a um teste de exercício físico clínico, teste de exercício cardiopulmonar, avaliação não invasiva do controle autonômico cardiovascular, exames bioquímicos de sangue e coleta de sangue para quantificação dos níveis de citocinas inflamatórias. Foi respeitado o intervalo mínimo de sete dias entre as avaliações.

3.4.1 Teste de exercício físico clínico

Foi realizado um teste de esforço físico dinâmico contínuo, protocolo do tipo degrau, com o objetivo de avaliar o comportamento cardiovascular (FC, PA, ECG, sinais e sintomas) em resposta ao exercício físico dinâmico em diferentes intensidades de esforço. Além disso, este teste auxiliou na seleção dos voluntários, tendo em vista que dentre os critérios de exclusão estão possíveis alterações que podem surgir durante a realização do teste de esforço. O procedimento foi realizado na Unidade Saúde Escola – USE/UFSCar, sob a supervisão de um cardiologista, auxiliado pelo fisioterapeuta. O protocolo de Bruce (BRUCE, 1956) foi

aplicado em esteira rolante (Digistress, VEGA). A interrupção do teste seguiu os critérios recomendados por Balady e colaboradores (2010).

O ECG antes do exercício (repouso supino, sentado e em pé), durante apnéia inspiratória e hiperventilação (realizados na postura sentada), durante e após o exercício foi coletado e registrado. A FC e o traçado eletrocardiográfico foram monitorizados continuamente e foram registrados, conjuntamente com a PA, em repouso, nos últimos 30 segundos de cada estágio do esforço e no 1º, 3º, 6º e 9º minutos de recuperação após a interrupção do teste.

3.4.2 Teste de exercício cardiopulmonar

Os voluntários foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em esteira ergométrica (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brasil) para a classificação funcional aeróbia. Para o teste foi utilizado protocolo incremental, interrompido na presença de sinais ou sintomas de fadiga relatados pelo voluntário, como descrito por Neves et al. (2011). Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram captados e registrados respiração a respiração por meio de um sistema ergoespirométrico (CPX/D, Medical Graphics, St. Paul, MN). O VO_2 pico foi definido como o consumo de oxigênio (VO_2) máximo observado nos 30 segundos finais do exercício, e foi considerado em valor absoluto (mL/min) e valor relativo corrigido pela massa corporal (mL/Kg/min). A monitorização do ECG foi realizada continuamente durante todo o teste por meio de um eletrocardiógrafo (WinCardio, Micromed Biotecnologia Ltda., Brasília, DF, Brasil) e a pressão arterial, mensurada pelo método auscultatório e a percepção de esforço, avaliada pela Escala de Borg foram avaliados a cada 2 minutos.

3.4.3 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada no período matutino, respeitando jejum de 12 horas e foi realizada obrigatoriamente, no mesmo dia da avaliação não invasiva do controle autonômico cardiovascular. O sangue venoso foi coletado por punção da veia ante-cubital em tubos a vácuo, sem anticoagulante para análise de citocinas inflamatórias no soro. A coleta foi feita por profissional especializado, de acordo com os procedimentos do Laboratório onde a mesma foi realizada (Unilab, Unimed, São Carlos/SP – Certificado ISO 9001: 2008 – Gestão de qualidade).

Após a coleta, uma parte do sangue foi utilizada para a realização do hemograma e exames bioquímicos (colesterol total e frações, glicemia, triglicérides, ácido úrico, uréia,

PCRus e creatinina) pelo laboratório de análises clínicas especializado. A outra parte do sangue foi centrifugada em 3000 rotações por minuto, durante 10 minutos para a separação do soro. O sobrenadante foi realocado em microtubos de 2,0 ml e armazenado em freezer a temperatura de -80°C para posterior análise da quantificação dos níveis de citocinas inflamatórias.

3.4.4 Avaliação não invasiva do controle autonômico cardiovascular

Previamente a avaliação, os voluntários permaneceram em repouso em supino durante 10 a 15 minutos para a estabilização das variáveis cardiovasculares. Após, foi iniciada a coleta simultânea dos intervalos RR do ECG e dos sinais da pressão de pulso arterial por 15 minutos em posição supina. Após este período, os voluntários foram orientados a realizar a mudança postural de supino para ortostatismo, permanecendo por 15 minutos. Os voluntários foram orientados a não falar desnecessariamente e a respirar espontaneamente. A Figura 5 ilustra o procedimento experimental, com o sujeito em posição ortostática.

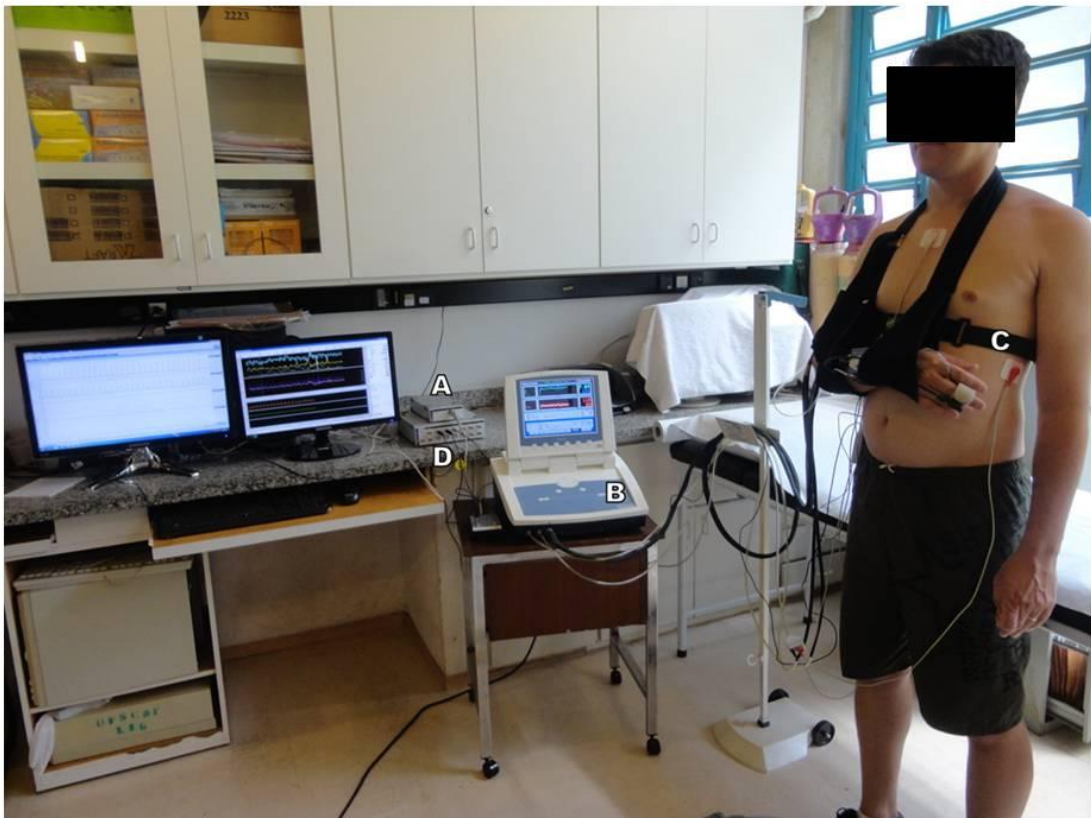


Figura 5 - Ilustração do procedimento experimental realizado na posição ortostática: A) sistema de captação do ECG (BioAmp - ADInstruments, Austrália); B) sistema de pletismografia de dedo (Finometer PRO, Finapres, Holanda); C) cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália). D) Sistema de aquisição e análise de sinais biológicos (Power Lab 8/35 - ADInstruments, Austrália).

3.4.5 Aquisição dos sinais

O sinal eletrocardiográfico foi coletado por meio de um amplificador de ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), com os eletrodos posicionados na derivação MC5, na qual o pólo negativo foi posicionado no manúbrio esternal (M), o pólo positivo na região do 5º espaço intercostal (C5) na linha axilar anterior esquerda e o terra na região do 5º espaço intercostal na linha axilar anterior direita.

Os sinais respiratórios foram captados por meio de uma cinta respiratória torácica (Marazza, Monza, Itália). As ondas de pressão arterial foram obtidas por fotopletismografia, utilizando o *cuff* do *Finometer Pro*[®] (Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda) posicionado no dedo médio do membro superior direito (figura 6).

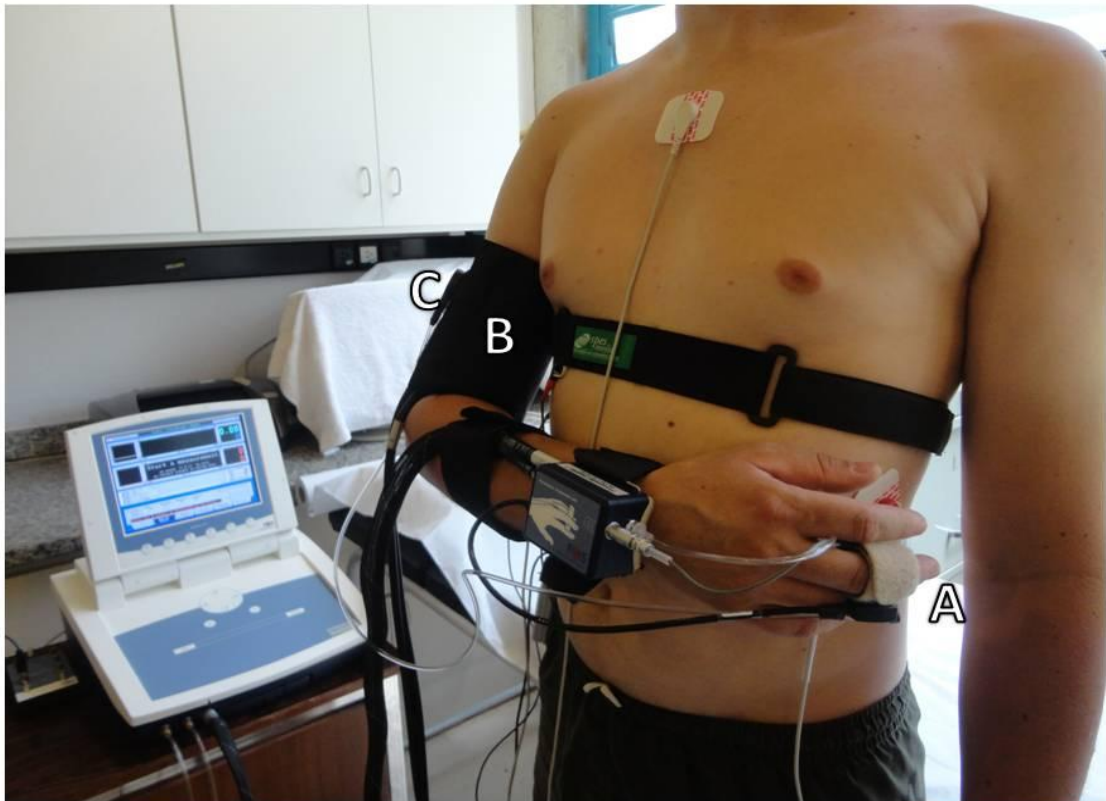


Figura 6 - Ilustração do posicionamento dos equipamentos pertencentes ao Finometer: A) *cuff* posicionado na falange média do dedo médio da mão direita; B) manguito braquial C) sensor de altura.

Ambos os equipamentos estavam acoplados a uma placa de aquisição e análise de sinais biológicos *PowerLab 8/35* (ADInstruments, Austrália) que constituiu em uma *interface* com um microcomputador. Após o posicionamento dos eletrodos para a captação do eletrocardiograma e da cinta respiratória torácica, *cuff*, manguito e sensor de altura (sistema de pletismografia) no membro superior direito era iniciada a calibração do sistema de pletismografia por meio da calibração fisiológica (*physiocal*) e correção dos valores de pressão (FinAP) pelos valores de pressão arterial braquial (reBAP). Após a calibração iniciava-se o procedimento experimental de análise não invasiva do controle autônomo cardiovascular.

A figura 7 ilustra a aquisição dos sinais de ECG (iRR), onda de pressão (pressão de pulso) e sinal respiratório, de um dos sujeitos estudados.

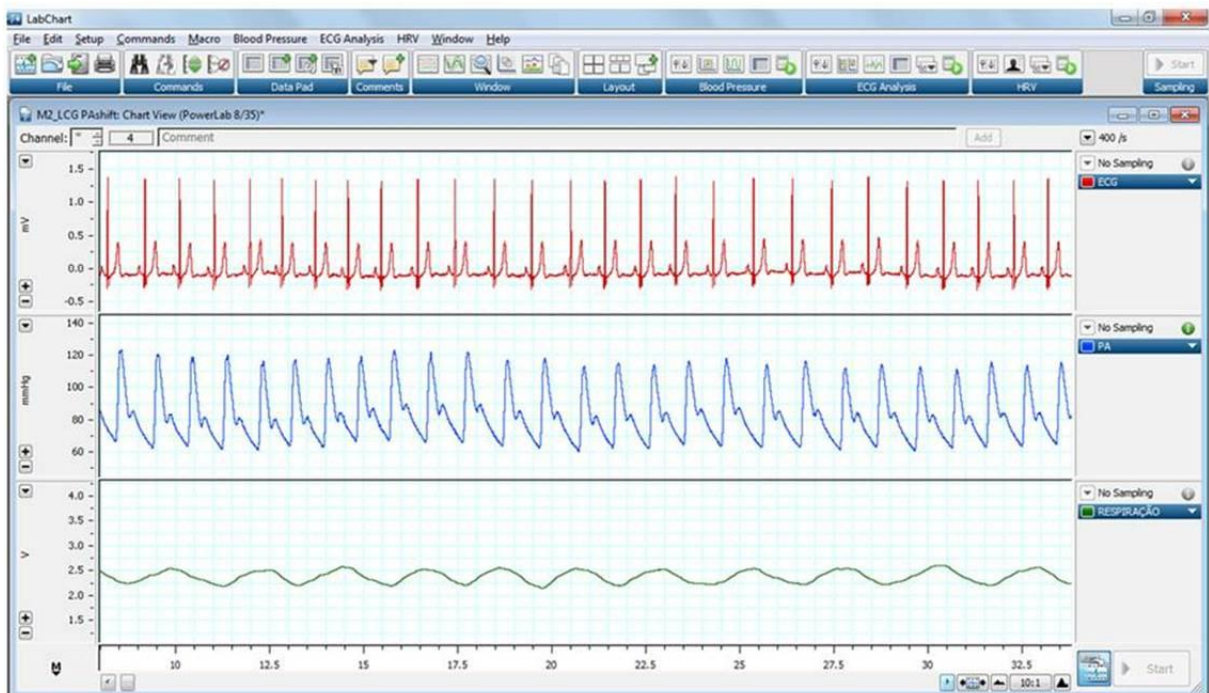


Figura 7 - Ilustração da aquisição dos sinais de ECG (iRR), onda de pressão (pressão de pulso) e sinal respiratório, de um dos participantes do estudo.

3.5 Processamento de dados

3.5.1 Extração das séries de variabilidade batimento a batimento

Após a detecção do complexo QRS no eletrocardiograma foi realizada a localização de seu pico utilizando interpolação parabólica. Os intervalos R-R foram então calculados como a distância temporal entre dois vértices parabólicos consecutivos. O valor máximo de pressão arterial encontrado dentro um intervalo R-R foi considerado como a PAS (figura 8).

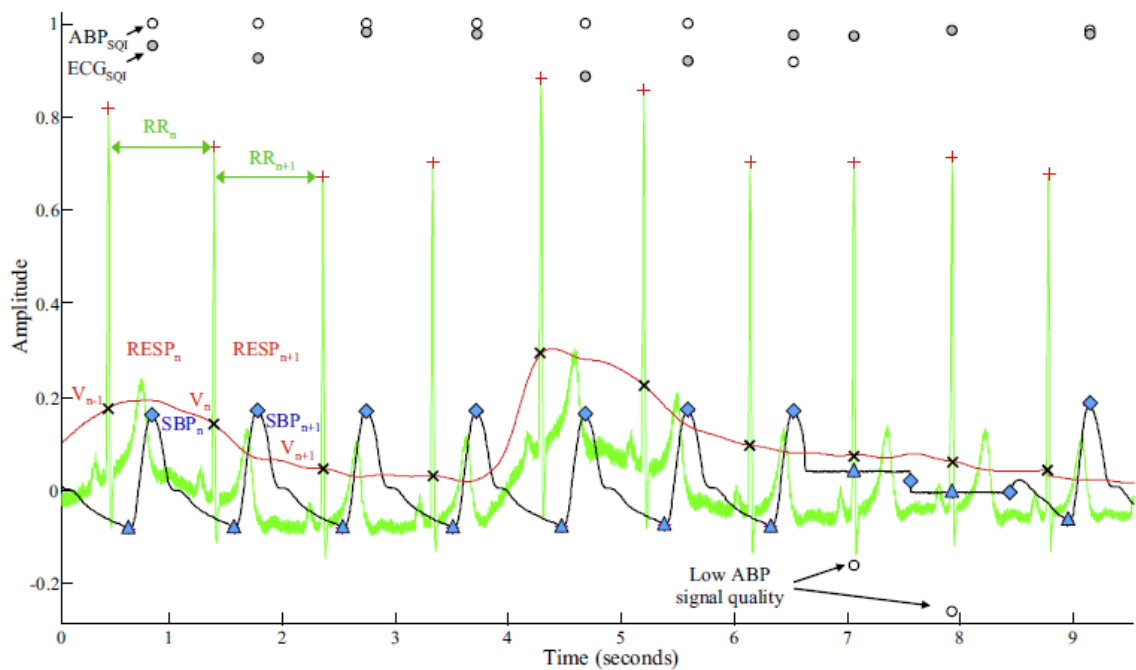


Figura 8 - Exemplo de ondas de ECG (traço verde), pressão arterial (traço preto), e sinal respiratório (traço vermelho). A localização de cada pico do complexo QRS é marcado por meio do símbolo de adição (+), e os intervalos RR consecutivos são denotados como $R-R_n$ e $R-R_{n+1}$. Além disso, os valores da pressão arterial sistólica e diastólica foram marcados por diamante (\diamond) e o símbolo do triângulo (Δ). Na onda da pressão sanguínea, dois valores da pressão arterial sistólica consecutivos (correspondentes aos dois intervalos R-R) são indicados como SBP_n e SBP_{n+1} . Fonte: Material adaptado de NEMAT, S. et al. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 189, p. 27- 33, 2013.

A ocorrência dos picos de PAS e do complexo QRS foi cuidadosamente checada para evitar detecções incorretas, batimentos não detectados e batimentos ectópicos. A sequência de valores de intervalos RR em milissegundos (ms) e PAS em milímetros de mercúrio (mmHg) constituiram as séries batimento a batimento utilizadas para a análise espectral cruzada (figura 9). Após a extração das séries foram escolhidas sequências estáveis de 256 pontos nas posições supina e ortostática.

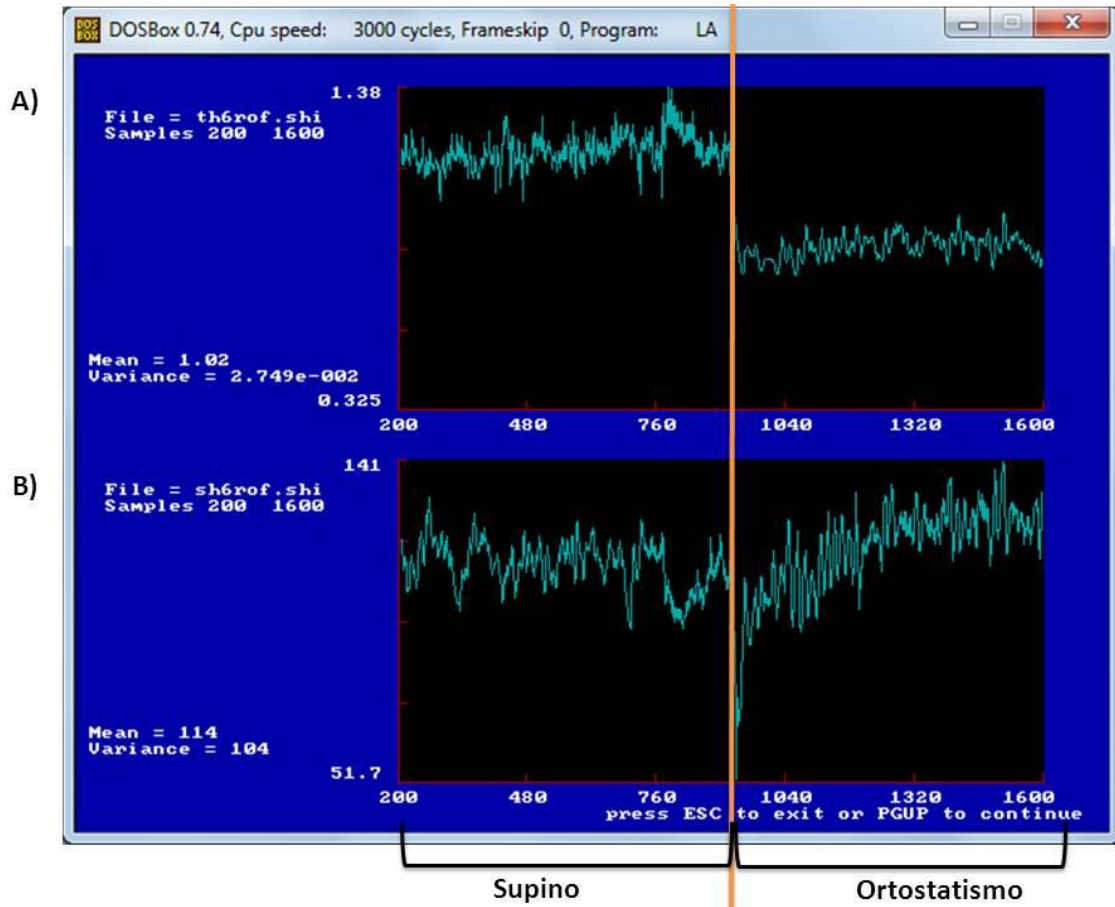


Figura 9 - Ilustração de um tacograma (A) e sistograma (B) de um dos sujeitos do estudo, nas posições supina e ortostática.

3.5.2 Análise espectral cruzada

A análise espectral cruzada entre os intervalos R-R e a PAS pode ser realizada para determinar a coerência (relação de dependência linear entre as variabilidades dos sinais), a fase (relação temporal entre as variabilidades dos sinais) e o ganho (α).

A análise espectral cruzada foi realizada pelo modelo bivariado autorregressivo (NOLLO et al., 2005) e medida no máximo ponto de coerência (GULLI et al., 2005) (figura 10).

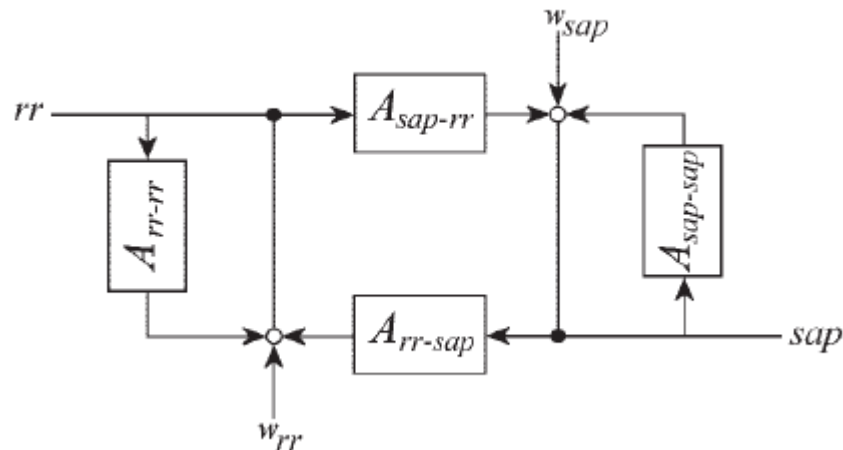


Figura 10 - Ilustração de um modelo bivariado autorregressivo para descrição da interação da variabilidade das séries dos intervalos R-R e pressão arterial sistólica (PAS). O ponto inicial das séries de intervalos R-R (rr) e PAS (sap) são o resultado de auto-influências (blocos A_{rr-rr} e $A_{sap-sap}$), as influências mútuas (blocos A_{rr-sap} e A_{sap-rr}), e efeitos de fontes de ruídos independentes (representados pelos sinais de ruído branco W_{rr} e W_{sap}). Fonte: Material adaptado de NOLLO, G. et al.. Am J Physiol Heart Circ Physiol., v. 288, p. H1777-H1785, 2005.

A função de coerência (γ^2) é definida como a magnitude ao quadrado da densidade espectral cruzada ($|P_{rr-sap}(f)|^2$) normalizada pelo produto da densidade espectral de cada um dos espectros ($P_{rr}(f)$ e $P_{sap}(f)$).

$$\gamma^2(f) = \frac{|P_{rr-sap}(f)|^2}{P_{rr}(f)P_{sap}(f)}$$

A coerência varia de 0 a 1, e quantifica a relação linear entre as duas séries (DE BOER et al., 1985). Uma vez que a coerência apenas revela a presença de um sinal comum nos dois canais investigados, ela não é capaz de distinguir se o acoplamento é uma relação de *feedback* (SAP \rightarrow R-R) ou de *feedforward* (R-R \rightarrow SAP) (figura 11).

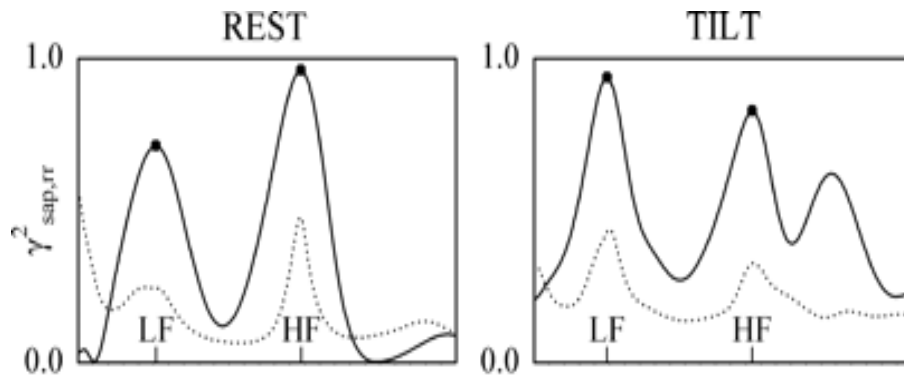


Figura 11 - Exemplo representativo da coerência entre SAP e iRR em baixa (BF) e alta (AF) frequência. Fonte: Material adaptado de NOLLO, G. et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol., v. 288, p. H1777-H1785, 2005.

A função de transferência ($H(f)$) fornece uma caracterização, no domínio da frequência, da relação linear entre um sinal, considerado como sinal de entrada ou efeito e outro, considerado como sinal de saída ou causa.

$$H(f) = \frac{P_{rr-sp}(f)}{P_{sp}(f)}$$

A fase da função de transferência representa a medida do atraso entre a alteração no sinal de entrada e a mudança resultante no sinal de saída. A unidade da fase é o radiano (rad). O valor de 0 rad indica que não há atraso entre as séries (STAUSS, 2012).

O ganho da função de transferência (α) é a medida de quanto a função de saída (rr) altera para uma dada mudança na função de entrada (sp). A unidade do ganho é a unidade do sinal de saída dividido pela unidade do sinal de entrada, neste caso, ms/mmHg.

$$\alpha(f) = \sqrt{\frac{rr(f)}{sp(f)}}$$

A análise espectral cruzada é realizada em duas frequências distintas: baixa frequência (BF) 0,04 Hz a 0,15Hz, relacionada com a atividade barorreflexa e alta frequência (AF) 0,15 a 0,4 Hz, que corresponde a frequência respiratória (NOLLO et al., 2005) (figura 12).

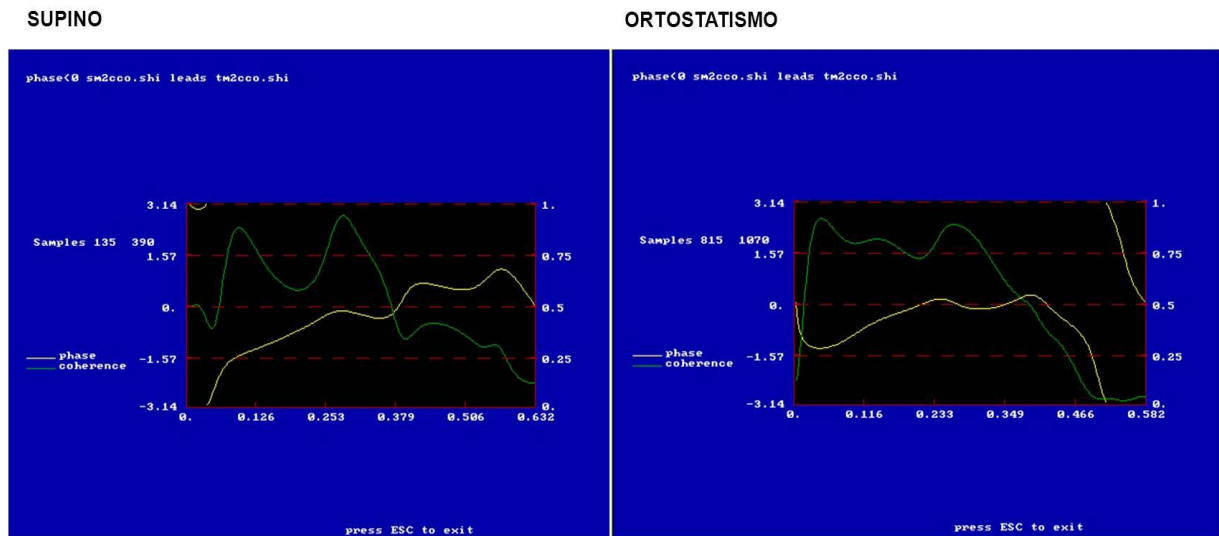


Figura 12- Exemplo representativo de análise espectral cruzada entre os intervalos iRR e PAS de um dos participantes do estudo.

3.5.3 Quantificação dos níveis de citocinas séricas

As citocinas foram quantificadas no soro das amostras sanguíneas de acordo com instruções do fabricante empregando o método ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). As citocinas IL-6 e TNF- α (*BD Biosciences Optéia Set*) foram detectadas empregando anticorpos de captura (*Anti-human TNF- α* e IL-6), citocinas recombinantes-padrão e anticorpos de detecção (*Biotinylated Anti-human TNF- α* e IL-6) e amplificados com avidina-peroxidase (*Streptavidin-horsehadish peroxidase conjugate*). Como substrato foi utilizado tetra-metil-benzidina (TMB) e a reação foi bloqueada adicionando ácido sulfúrico ($2\text{NH}_2\text{SO}_4$). A leitura das amostras foi realizada em leitora de placa com filtro de 450 nm e o limite de sensibilidade do ELISA para detecção das citocinas no soro foi especificado de acordo com a indicação do fabricante (figura 13).

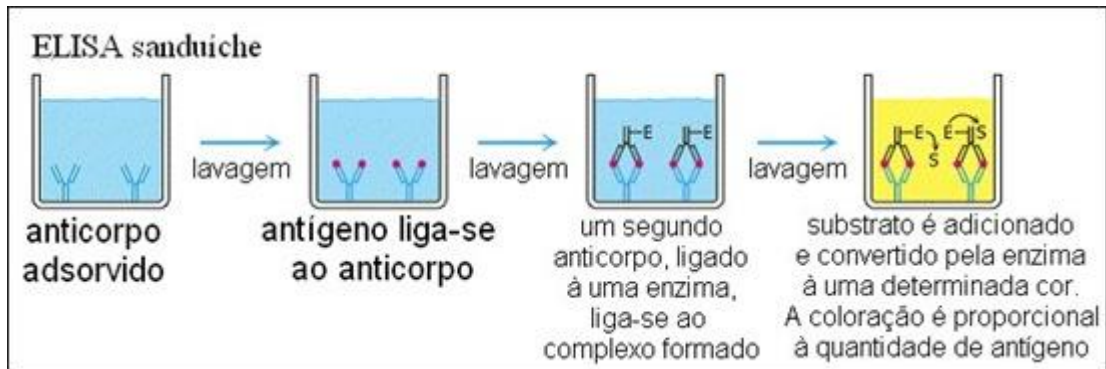


Figura 13 - Ilustração das etapas do método ELISA. Fonte: Material adaptado de GOLDSBY, R. A. et al. Kuby Immunology. Sixth ed. New York: WH Freeman Comp, 2000, 670 pp.

3.6 Análise estatística

Para a análise estatística, utilizou-se o *software* SigmaPlot 11.0 (Systat, USA, 2011) sendo empregado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Os dados foram analisados por meio do teste de análise de variância ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey ou Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Dunn's. Foi utilizado também o teste de Correlação de *Spearman*. O nível de significância estabelecido para os testes foi $p < 0.05$. A classificação dos coeficientes de correlação de *Spearman* foi realizada de acordo com Munro (2001): correlação pequena: 0 a 0,25; baixa: 0,26 a 0,49; moderada: 0,50 a 0,69; alta: 0,70 a 0,89 e muito alta: 0,90 a 1,00.

4. RESULTADOS

4.1 Características dos participantes do estudo

Em relação às características antropométricas [valores expressos em mediana (1ºquartil-3ºquartil)], não houve diferença estatística entre os grupos avaliados para altura e massa corporal. Já para o índice de massa corporal (IMC) o grupo 41-50 apresentou valores estatisticamente maiores quando comparado ao grupo 21-30 e 31-40 [26(23-28); 23(21-24); 24 (22-25), respectivamente], ainda, o grupo 61-70 apresentou maiores valores quando comparado ao grupo 21-30 [25(24-27); 23 (21-24), respectivamente]. O consumo pico de oxigênio (VO₂ pico) foi menor nos grupos 51-60 e 61-70 comparado a 31-40 [27 (23-34); 24 (19-30); 36 (28-43), respectivamente].

Com relação à análise bioquímica do sangue, que foi realizada no mesmo dia da aquisição dos sinais de ECG/FC e PA, o colesterol total foi maior nos grupos 41-50, 51-60 e 61-70 quando comparado ao grupo mais jovem [199(183-221); 214 (200-254); 200 (186-235); 154 (139-184), respectivamente], enquanto o LDL (lipídio de baixa densidade) apresentou maiores valores em 41-50, 51-60 e 61-70 comparado a 21-30 [121 (94-142); 132 (111-148); 124 (107-148); 86 (59-106) mg/dL, respectivamente] bem como maior valor em 51-60 quando comparado a 31-40 [103 (78-121)]. Ainda, o triglicerídes foi maior em 51-60 e 61-70 comparado 21-30 [113 (94-174); 119 (94-147); 73 (64-84) mg/dL, respectivamente]. O mesmo ocorreu com o VLDL (lipídeo de muito baixa densidade) [23 (19-35); 24 (19-29); 15 (13-17) mg/dL, respectivamente] e uréia [34(30-38); 33 (30-39), 27 (24-32) mg/dL, respectivamente]. A glicemia de jejum apresentou maior valor no grupo 61-70 em relação a 21-30 [92 (89-100); 94 (91-101); 87 (84-91) mg/dL, respectivamente]. As variáveis HDL (lipídio de alta densidade), creatinina e ácido úrico não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados.

4.2 Análise bivariada entre iRR e PAS

As figuras 14 e 15 apresentam os dados referentes à análise bivariada entre os iRR e a PAS nas posições supina e ortostática. Na figura 14 podemos observar que, na posição supina, a coerência entre iRR e PAS no componente espectral de BF foi menor no grupo 61-70 quando comparado a 21-30. Já a análise da fase em BF mostrou maior atraso em 41-50, 51-60 e 61-70 comparado a 21-30 e maior atraso em 51-60 e 61-70 quando comparado a 31-40. O ganho em BF apresentou menores valores nos grupos 51-60 e 61-70 quando comparado a 21-30. Já para o componente espectral em AF houve menor valor em 61-70 comparado a 21-30,

31-40 e 41-50 e menor valor em 51-60 em comparação a 31-40. Ainda no componente espectral de AF houve maior atraso de fase entre as respostas de iRR e PAS na faixa etária 51-60 em relação a 21-30. Não houve diferença estatística para a variável coerência nesse componente espectral (figura 14).

Na posição ortostática (figura 15) podemos observar que a coerência entre iRR e PAS no componente BF, na posição ortostática, foi menor no grupo 51-60 comparado a 21-30. Ainda, a fase em BF mostrou um atraso maior na faixa etária de 61-70 em relação a 21-30, 31-40 e 41-50, bem como em 51-60 quando comparado a 21-30. O ganho em BF foi menor nos grupos 51-60 e 61-70 quando comparados a 21-30 e 31-40. Não houve diferença estatística para o componente espectral de AF na posição ortostática com exceção do ganho, onde o grupo 61-70 apresentou menores valores quando comparado a 41-50 (figura 15).

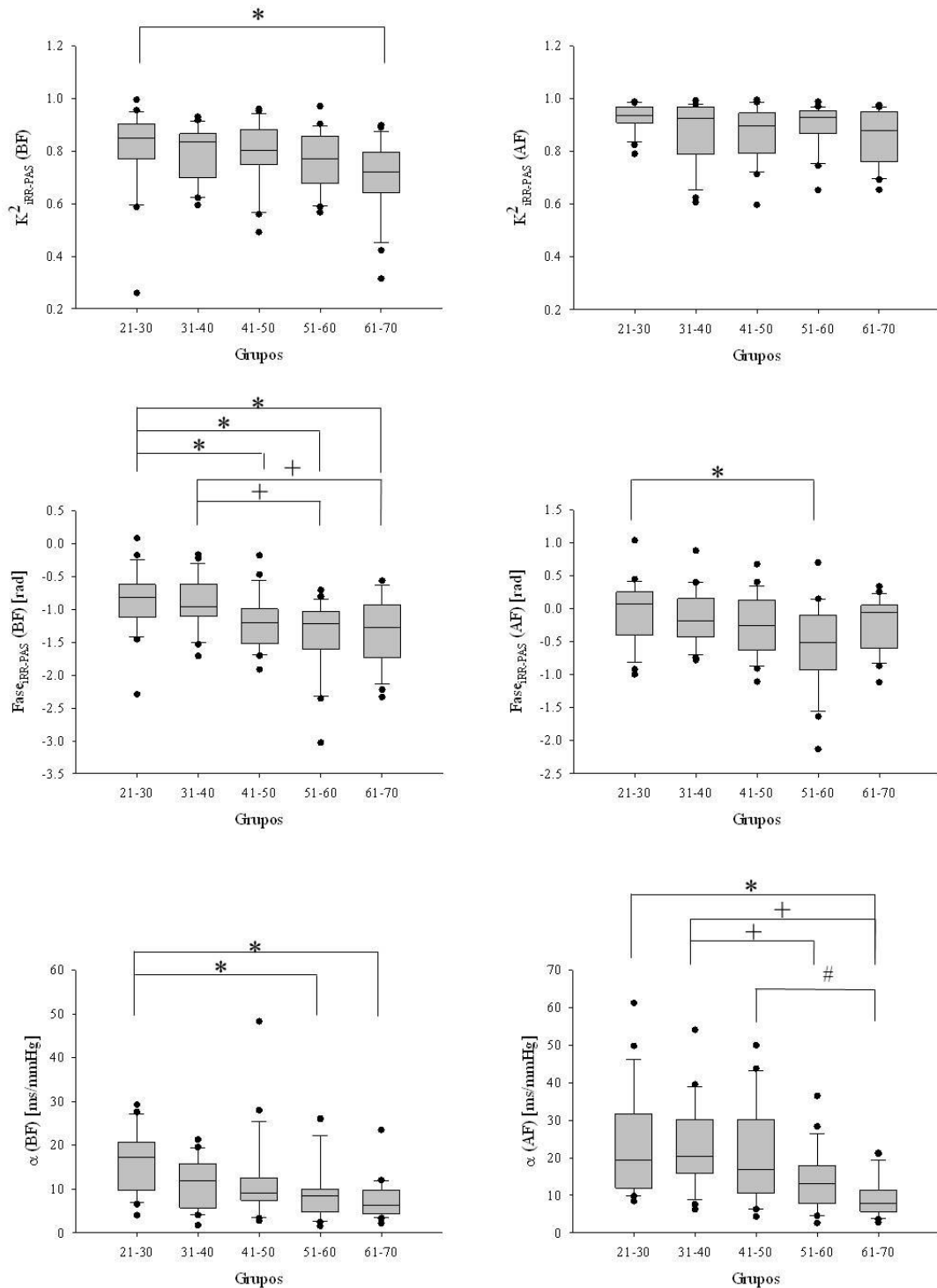


Figura 14 - Dados das análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em supino por faixa etária. AF: alta frequência; BF: baixa frequência; K^2 : coerência; α : ganho da sensibilidade baroreflexa. * $p < 0.05$ comparado a 21-30; + $p < 0.05$ comparado a 31-40; # $p < 0.05$ comparado a 41-50. Teste de análise de variância ANOVA *one-way* post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* post-hoc de Dunn's.

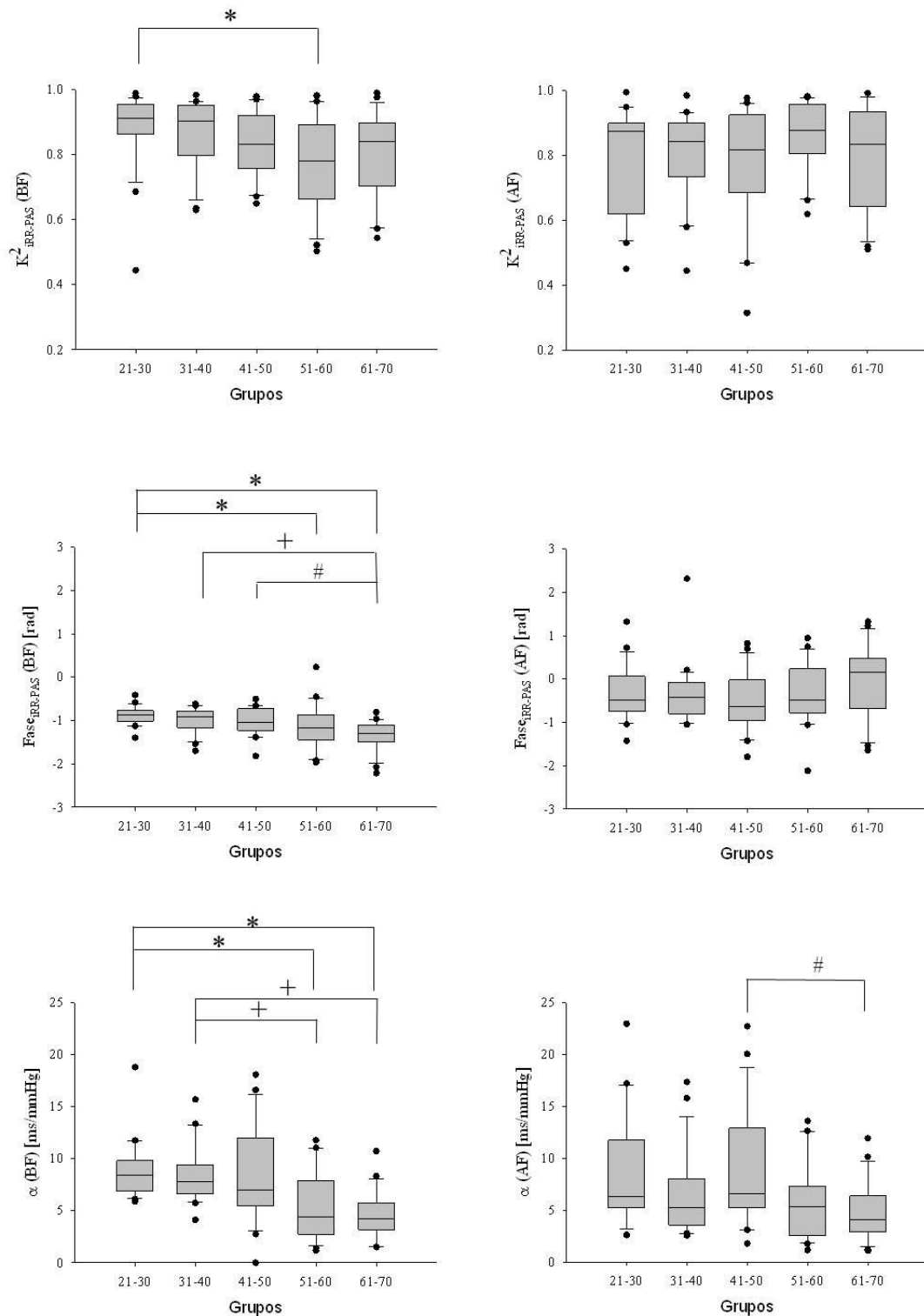


Figura 15 - Dados das análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em ortostatismo por faixa etária. AF: alta frequência; BF: baixa frequência; K^2 : coerência; α : ganho da sensibilidade baroreflexa. * $p < 0.05$ comparado a 21-30; + $p < 0.05$ comparado a 31-40; # $p < 0.05$ comparado a 41-50. Teste de análise de variância ANOVA *one-way* post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* post-hoc de Dunn's.

4.2.1 Análise da relação entre a análise bivariada e idade

A figura 16 mostra que na condição de repouso, em supino, há uma baixa relação entre a coerência na banda de BF (K^2_{RR-PAS} BF) e a idade ($r = -0,327$, $p < 0,001$), mostrando que com o incremento da idade há uma redução da coerência entre a resposta pressórica e o iRR, o mesmo ocorreu na posição ortostática ($r = -0,325$, $p < 0,001$) (figura 16). No entanto, quando analisada a relação da idade com a coerência na banda de AF (K^2_{RR-PAS} AF) na posição supina e ortostática, não foram observadas correlações estatisticamente significantes (figuras 16 e 17, respectivamente).

Por outro lado, quando se relacionou a idade com a fase na banda de BF ($Fase_{RR-PAS}$ BF), na condição de repouso em supino, observou-se baixa correlação ($r = -0,463$, $p < 0,001$) (figura 16). O mesmo ocorreu para a variável na posição ortostática ($r = -0,475$, $p < 0,001$) (figura 17). A relação observada mostra que há uma redução na fase com o aumento da idade, isto é, com o incremento da idade há um aumento do atraso entre a resposta pressórica e o iRR. No entanto, assim como o observado com a coerência, não foi observada correlação significativa para a fase na banda de AF ($Fase_{RR-PAS}$ AF) em supino (figura 16) e em ortostatismo (figura 17).

O ganho apresentou baixa relação entre o componente espectral BF ($r = -0,460$, $p < 0,001$) e a idade e moderada relação em AF ($r = -0,537$, $p < 0,001$), ambos na posição supina (figura 16). Com relação a posição ortostática observou-se moderada relação entre o componente espectral BF ($r = -0,546$, $p < 0,01$) e a idade e pequena relação entre o componente espectral AF ($r = -0,234$, $p = 0,014$) e a idade (figura 17).

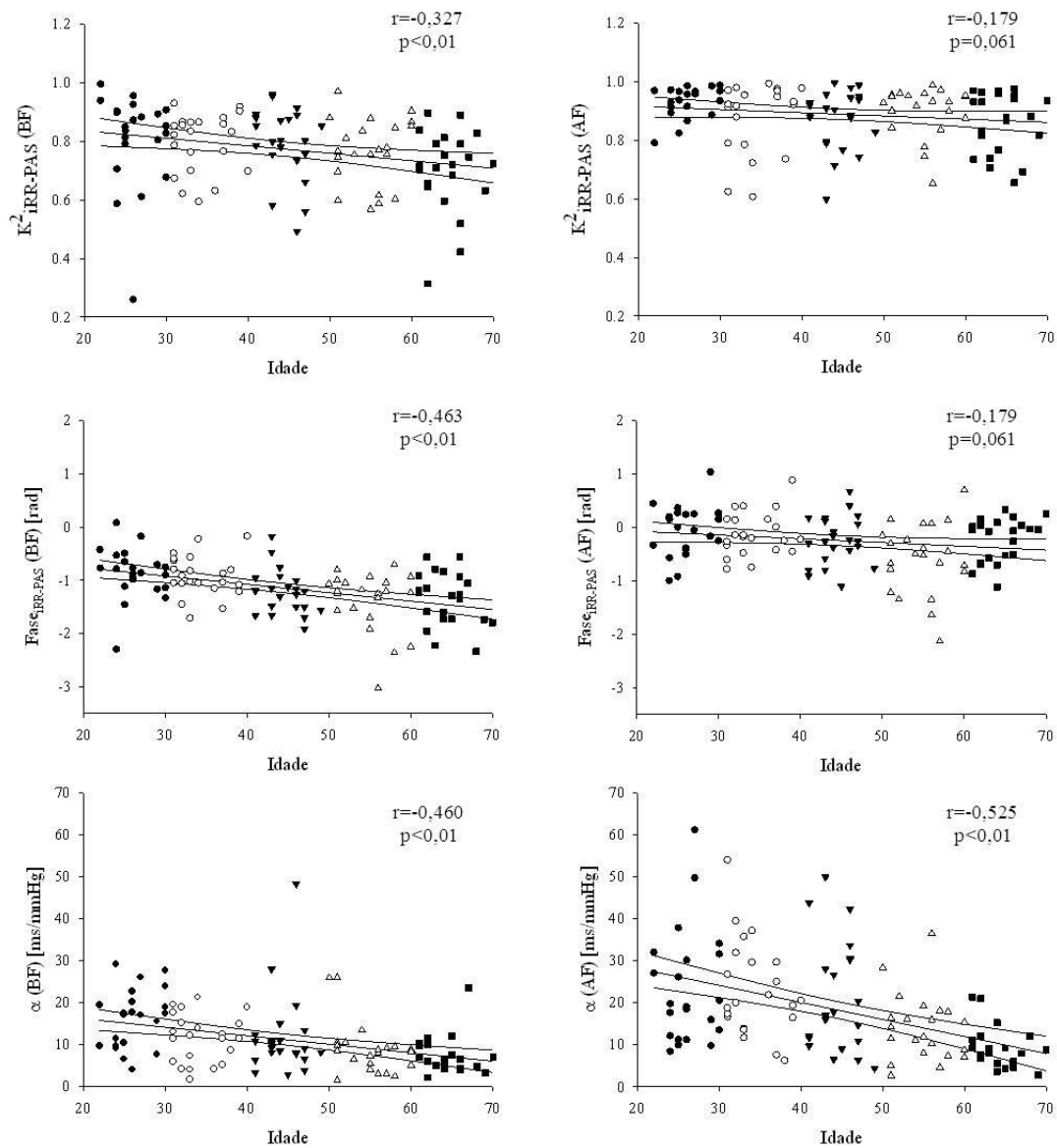


Figura 16 - Relação entre a idade e as análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em supino. ●: grupo 21-30; ○: grupo 31-40; ▼: grupo 41-50; △: grupo 51-60; ■: 61-70; AF: alta frequência; BF: baixa frequência; K^2 : coerência; α : ganho da sensibilidade baroreflexa Coeficiente de correlação de Spearman (r) e p-valor.

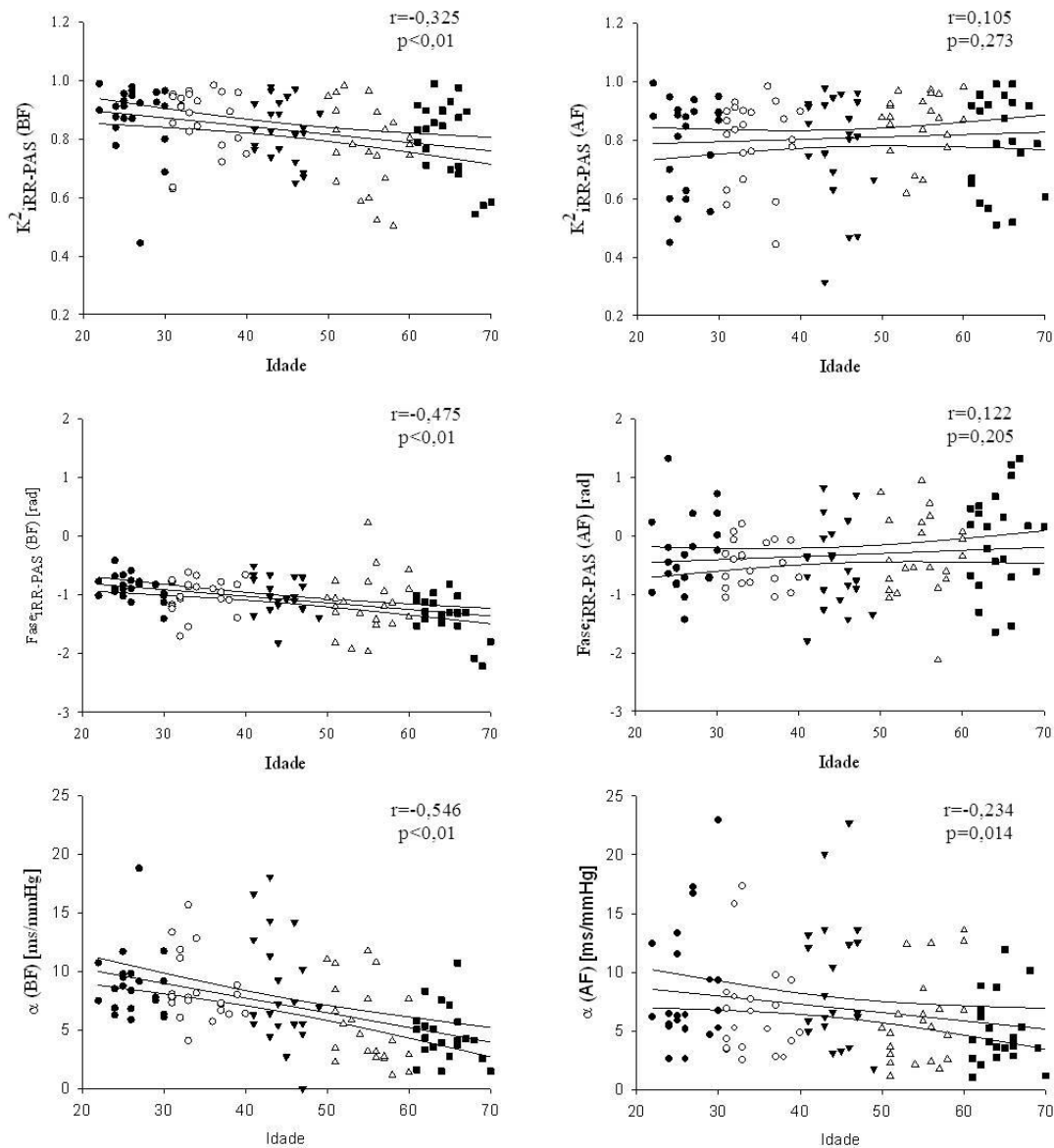


Figura 17 - Relação entre a idade e as análises bivariadas (coerência, fase e ganho) entre os intervalos RR e PAS em ortostatismo. ●: grupo 21-30; ○: grupo 31-40; ▼: grupo 41-50; △: grupo 51-60; ■: 61-70; AF: alta frequência; BF: baixa frequência; K^2 : coerência; α : ganho da sensibilidade baroreflexa. Coeficiente de correlação de Spearman (r) e p-valor.

4.3 Determinação dos níveis de PCRus e citocinas séricas

As figuras 18, 19 e 20 apresentam os dados dos marcadores inflamatórios produzidos pelos indivíduos avaliados e divididos nas faixas etárias estudadas. O marcador inflamatório PCRus (mg/L), apresentou maiores valores na faixa etária 51-60 [1,12 (0,73-2,05)] quando comparado a 21-30 [0,09 (0,04-0,32)], 31-40 [0,30 (0,14-0,76)], 41-50 [0,38 (0,14-0,720)] (Figura 18). Já o $TNF-\alpha$ não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados (figura 19). Enquanto a citocina IL-6 apresentou maiores valores nos grupos 51-60 [0,85 (0,76-0,92)] e 61-70 [0,82 (0,75-0,92)] quando comparado ao grupo 21-30 [0,74 (0,69-0,76)] (figura 20).

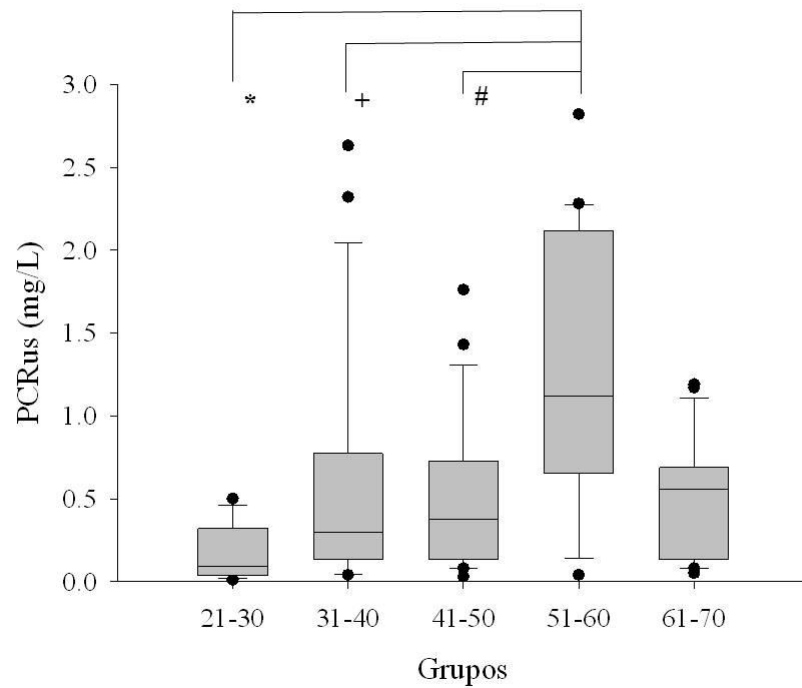


Figura 18 - Dados da quantificação dos níveis de PCRus dos grupos estudados. * $p < 0.05$ comparado a 21-30; + $p < 0.05$ comparado a 31-40; # $p < 0.05$ comparado a 41-50. Teste de análise de variância Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* post-hoc de Dunn's

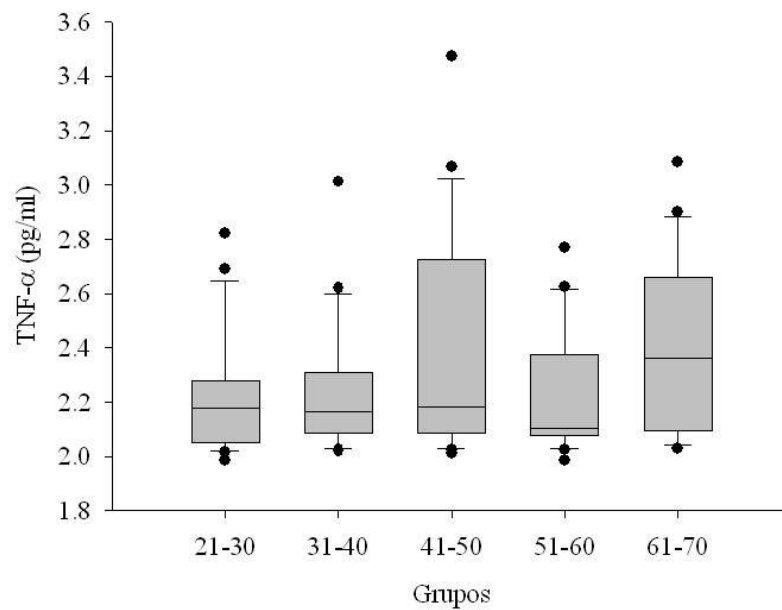


Figura 19 - Dados da quantificação dos níveis de TNF- α dos grupos estudados. Teste de análise de variância Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* post-hoc de Dunn's.

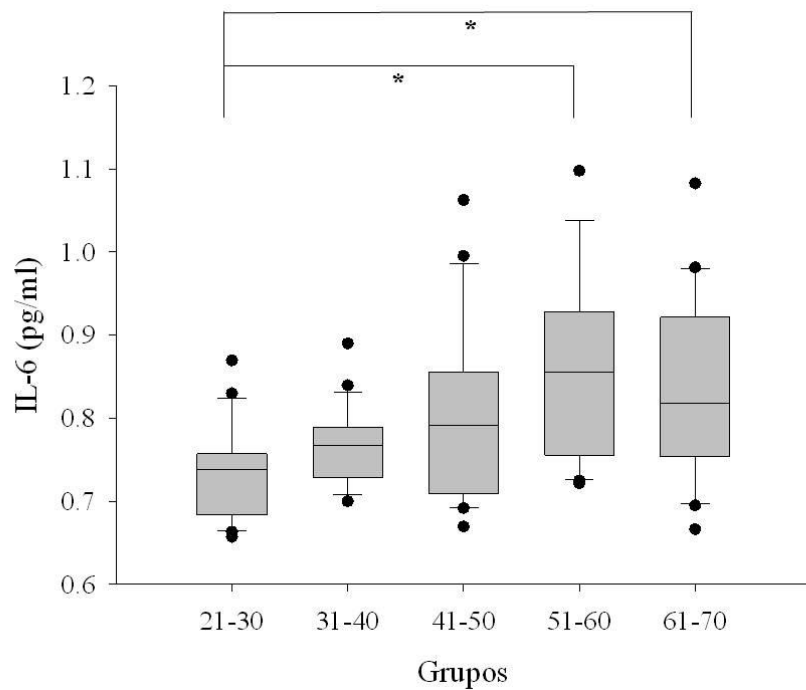


Figura 20 - Dados da quantificação dos níveis de IL-6 dos grupos estudados. Teste de análise de variância Kruskal-Wallis ANOVA *one-way* post-hoc de Dunn's. * $p < 0.05$ comparado a 21-30; + $p < 0.05$ comparado a 31-40. Teste de análise de variância Kruskal-Wallis ANOVA *one-way*, *post-hoc* de Dunn's.

4.3.1 Análise da relação entre marcadores inflamatórios e idade

Os dados da relação dos marcadores inflamatórios PCRus, TNF- α e IL-6 com a idade encontram-se nas figuras 21, 22 e 23, respectivamente. Em todos os marcadores inflamatórios estudados é possível identificar a tendência ao aumento dos níveis dos mesmos em função da idade, porém somente a PCRus e a IL-6 apresentaram relações estatisticamente significantes ($r=0,369$, $p < 0,001$; $r=0,399$, $p < 0,001$, respectivamente).

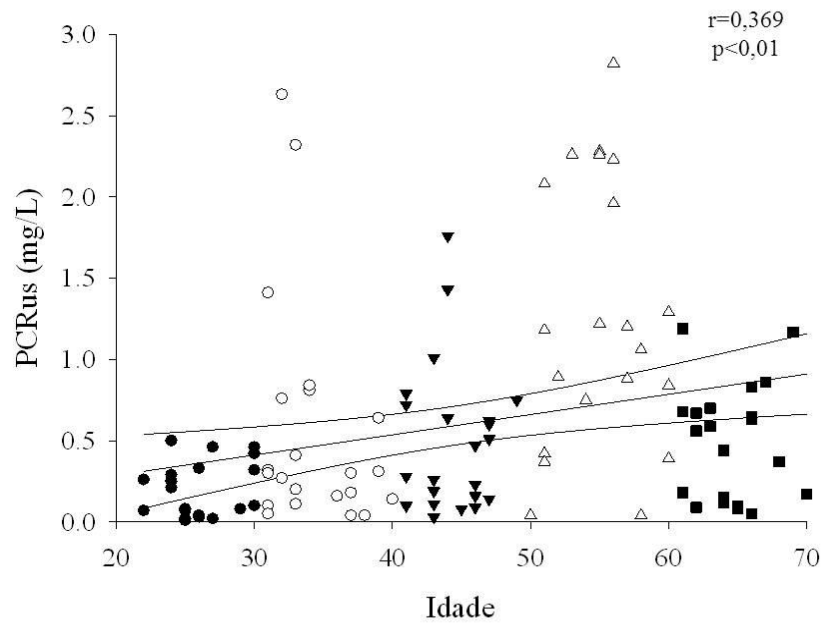


Figura 21 - Relação entre a idade e PCRus. ●: grupo 21-30; ○: grupo 31-40; ▼: grupo 41-50; △: grupo 51-60; ■: grupo 61-70. Coeficiente de correlação de Spearman (r) e p-valor.

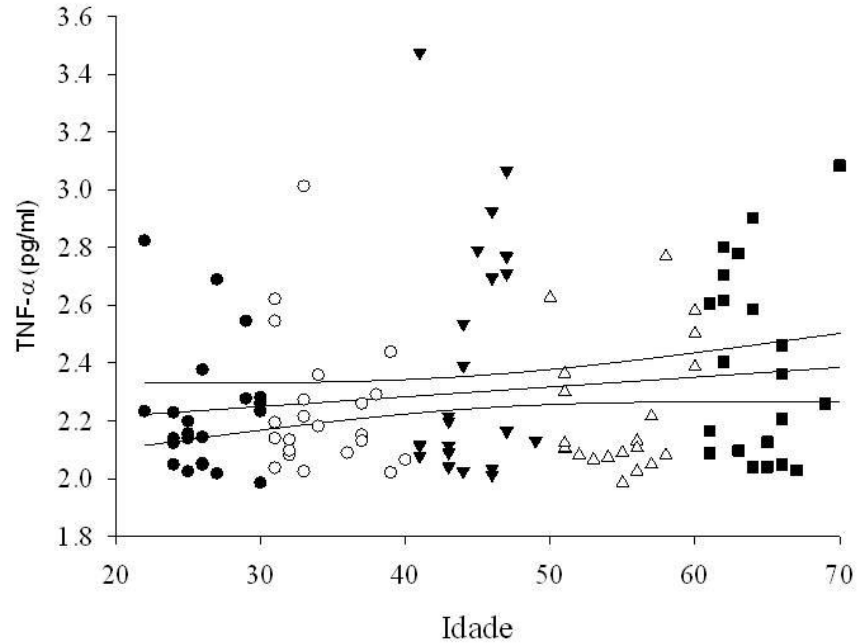


Figura 22 - Relação entre TNF- α e idade. ●: grupo 21-30; ○: grupo 31-40; ▼: grupo 41-50; △: grupo 51-60; ■: grupo 61-70.

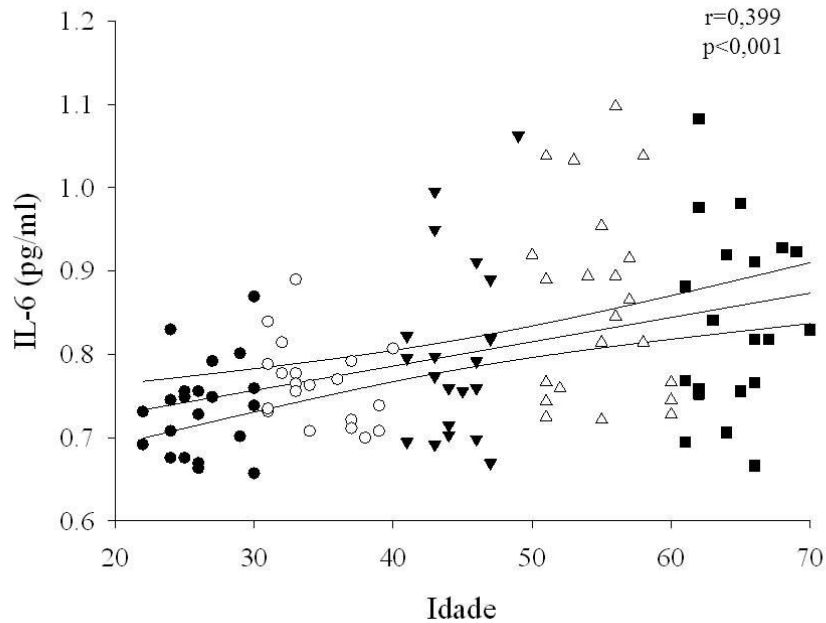


Figura 23 - Relação entre TNF- α e idade . ●: grupo 21-30; ○: grupo 31-40; ▼: grupo 41-50; △: grupo 51-60; ■: 61-70. Coeficiente de correlação de Spearman (r) e p-valor.

4.4 Análise da relação entre marcadores inflamatórios e análise bivariada

Na tabela 1 estão os dados da correlação entre os marcadores inflamatórios representados pelas citocinas e PCRus e as variáveis da análise bivariada. Na posição supina não foi encontrada correlação entre as variáveis da análise bivariada e marcadores inflamatórios. Já na posição ortostática, foi observada negativa e pequena relação entre o marcador inflamatório PCRus e coerência (K^2), fase e ganho (α) na banda de baixa frequência. Na mesma posição, o marcador inflamatório IL-6 apresentou negativa e baixa relação com a fase e negativa e pequena relação com o ganho em baixa frequência. Não houve relação estatisticamente significativa entre o TNF- α e a análise bivariada.

Tabela 1- Relação entre PCR-us, TNF- α e IL-6 e os índices fase, coerência e ganho da análise espectral cruzada na posição supina e ortostática.

	PCRus	TNF- α	IL-6
	r	r	R
<i>Supino</i>			
K ² (BF)	ns	ns	ns
K ² (AF)	ns	ns	ns
Fase (BF)	ns	ns	ns
Fase (AF)	ns	ns	ns
α (BF)	ns	ns	ns
α (AF)	ns	ns	ns
<i>Ortostatismo</i>			
K ² (BF)	-0,239*	ns	ns
K ² (AF)	ns	ns	ns
Fase (BF)	-0,249*	ns	-0,273*
Fase (AF)	ns	ns	ns
α (BF)	-0,178*	ns	-0,203*
α (AF)	ns	ns	ns

AF: alta frequência; BF: baixa frequência; K²: coerência; ns: não significante; α : ganho. Coeficiente de correlação de Spearman (r) e * p<0,05.

5. DISCUSSÃO

Este estudo relacionou a sensibilidade barorreflexa, avaliada por meio da análise de acoplamento dos intervalos RR e a pressão arterial sistólica, e os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios como a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) e PCRus no processo de envelhecimento. O principal achado é que há relação entre a diminuição da sensibilidade barorreflexa, e aumento da produção de marcadores inflamatórios. Ainda, a diminuição mais proeminente da sensibilidade barorreflexa, em consequência do envelhecimento natural, por meio da análise de fase e ganho, começa a ocorrer em uma faixa etária anterior (i.é, 41- 50 anos) aquela identificada pela PCRus e IL-6, i.é, 51- 60 anos. Ainda, os resultados sugerem que os níveis dos marcadores inflamatórios representados pela produção de citocinas pró-inflamatórias aumentam e a sensibilidade barorreflexa diminui ao longo do envelhecimento natural humano. Dessa forma, nosso estudo tornar-se um importante relato, onde discutimos o envelhecimento natural e as modificações cardiovasculares, relacionada às modulações imunes no envelhecimento.

5.1 Análise bivariada entre iRR e PAS em função da idade.

Com a análise espectral cruzada observamos o efeito da idade sobre as variáveis coerência, fase e ganho.

Com relação à coerência, em ambas as posturas, houve redução da mesma em função da idade, com exceção da coerência em alta frequência em ortostatismo. Assim, os grupos de maior idade apresentaram valores mais baixos, indicando que há coerência entre as séries, porém ela está reduzida quando comparada aos grupos de menor idade.

Houve dificuldade em encontrar estudos que avaliassem a coerência em diversas faixas etárias, pois, a maioria dos estudos utiliza a coerência apenas como um parâmetro para realizar ou não a análise do ganho (SINGH et al., 2006; PINNA e MAESTRI et al., 2002). Nesses estudos, é estabelecido um valor mínimo de corte para essa variável, i.é, 0,5 (Robbe et al., 1987), porém, no presente estudo não o adotamos por ser um valor arbitrário. Assim, optou-se por analisar todos os valores de coerência, seguindo o estudo de Pinna e colaboradores (2002).

Faes e colaboradores (2006) avaliaram 4 homens sem doenças cardiovasculares (31 ± 13 anos) em supino e após *tilt*. Na análise de um sujeito na posição supina os valores obtidos para a variável coerência foram próximos a 0,6, já após o *tilt* os valores chegaram próximos a 1,0. Este achado é concordante com os achados dos grupos mais jovens desta

pesquisa em ambas as posturas. Em contrapartida, Pinna e colaboradores (2002) ao avaliar 19 sujeitos de meia idade de ambos os sexos (45 ± 4 anos) na posição supina encontraram o valor de 0,45 (0,36-0,55) para coerência. No presente estudo a mesma faixa etária apresentou valores distintos [0,803 (0,754-0,880)]. Essa inconcordância pode ser atribuída ao fato de que no estudo de Pinna e colaboradores, a coerência foi estimada de forma diferente, baseada no ganho, espectro de potencia do ruído e espectro de potencia da PAS.

Cevese e colaboradores (2001) avaliaram 8 sujeitos (6 homens e 2 mulheres) na posição supina com idade entre 23 e 36 anos e obtiveram a média de $0,7 \pm 0,15$ para a coerência, estes achados são próximos a este estudo, onde os grupos mais jovens apresentam valores de mediana de 0,85 e 0,83 para o grupo 21-30 e 31-40, respectivamente. Neste estudo ainda foi avaliada a fase em graus ($-65,1 \pm 18,2$), o que corresponde a $-1,13 \pm 0,32$.

Ainda, de acordo com Porta e colaboradores (2013) e em concordância com os achados deste estudo, os valores de coerência devem aumentar no ortostatismo em relação ao supino, os valores de fase devem tornar-se mais negativos e o ganho deve diminuir devido ao estímulo simpático dado pela mudança postural.

Em relação a variável fase, esta apresentou-se mais negativa com o passar das décadas, sugerindo que com o envelhecimento ocorre um maior atraso na fase, ou seja, o mecanismo de barorreflexo necessita de períodos de tempo cada vez maiores para levar a informação de alteração de PAS até o sistema nervoso central e para este, devolver a informação de correção ao coração. Pode-se observar que o grupo 61-70, em ambas as posturas, apresentou valores mais negativos quando comparado aos demais grupos.

Halamek e colaboradores (2003) avaliaram 28 jovens saudáveis com idade média de 22 ± 3 anos (6 mulheres) e 13 idosos saudáveis (2 mulheres), com idade média de 63 ± 7 anos na posição supina em diferentes frequências de respiração. Na respiração não controlada a fase (BF) apresentou valor de -55 ± 18 graus para o grupo jovem, o que corresponde a $-0,95 \pm 0,31$ rad. Já o grupo idoso apresentou valor de -53 ± 27 graus, isto é, $-0,92 \pm 0,47$ rad. Estes achados não são concordantes com o presente estudo, pois não identificou diferença significativa entre as duas faixas etárias, ainda, os valores de fase para o grupo idoso não foi concordante com o presente estudo que obteve valores mais negativos em função da idade e que condiz com a teoria de que as variáveis que avaliam o barorreflexo diminuem em função da idade. Porém, para o estudo de Halamek e colaboradores os grupos estudados não apresentaram n semelhante e não foi utilizado o mesmo numero de homens e mulheres nos grupos. Os mesmos autores avaliaram também a coerência e como na fase, não foi observada diferença entre os grupos ($0,46 \pm 0,3$; $0,45 \pm 0,3$ para jovens e idosos, respectivamente).

Há controversas na literatura em relação a coerência e fase em função do envelhecimento, pois grande parte dos trabalhos dedica-se a estudar o ganho da sensibilidade barorreflexa por ser a variável que melhor representa a sensibilidade barorreflexa (SINGH et al., 2006; FAUVEL et al., 2007; BARANTKE et al., 2008). Porém os achados deste estudo, provenientes da análise coerência e fase, são de grande importância, pois acrescentam outros tipos de informações sobre a sensibilidade barorreflexa, uma vez que a coerência identifica o grau de relação entre as variáveis responsáveis pelo mecanismo de barorreflexo e a fase fornece a informação temporal do mecanismo barorreflexo.

Com relação ao ganho, este apresentou maiores valores nas faixas etárias mais novas nas duas posturas indicando que nesses grupos o sinal de saída é altamente influenciado e modificado por alterações no sinal de entrada. Já nos grupos de maior idade o sinal de saída sofreu menor influência de modificações do sinal de entrada. Segundo Stauss (2012), o ganho da função de transferência entre a pressão arterial, que é o sinal de entrada e os intervalos R-R, que correspondem ao sinal de saída são definidos como a medida da sensibilidade do barorreflexo, assim, observamos que a sensibilidade barorreflexa reduziu ao longo do processo de envelhecimento.

Diversos estudos se propuseram a estudar a sensibilidade barorreflexa utilizando diversas metodologias e populações (BARANTKE et al., 2008; FAUVEL et al., 2007; LAITINEN et al., 1998; LAITINEN et al., 2004; MONAHAN 2007).

Barantke e colaboradores (2008) avaliaram sujeitos saudáveis de ambos os sexos e idade entre 10 e 88 anos, divididos em quatro faixas etárias. A mudança postural ativa foi utilizada como estímulo para a medida da sensibilidade barorreflexa. Diferentemente do presente estudo a sensibilidade barorreflexa foi avaliada por meio da técnica da sequência e embora tenha identificado correlação negativa entre a sensibilidade barorreflexa e a idade, as diferenças entre as faixas etárias não foram estatisticamente significantes, o que permitiu apenas identificar o decréscimo da sensibilidade barorreflexa, mas não foi capaz de identificar em qual década essas alterações foram mais proeminentes, ainda, no estudo a composição das 4 faixas etárias não apresentou divisão igualitária entre gêneros.

Em um estudo prospectivo, Fauvel e colaboradores (2007), avaliaram a sensibilidade barorreflexa dos iR-R e o intervalo de pulso através do ganho da análise espectral cruzada de 205 homens com idades entre 18 e 55 anos (média 37 ± 10), divididos em 6 grupos de acordo com a idade (20-25; 26-30; 31-35; 36-40; 41-45), antes e após 5 anos. Os resultados obtidos indicaram uma relação negativa entre o ganho da sensibilidade barorreflexa e a idade. Neste estudo, o grupo de menor idade apresentou valores semelhantes ao do presente estudo (16

ms/mmHg), bem como o grupo de maior idade (10 ms/mmHg). Portanto, os resultados são concordantes com a literatura, que indica a diminuição da sensibilidade barorreflexa com o envelhecimento, porém, no presente trabalho foi possível identificar em qual faixa etária as alterações da sensibilidade barorreflexa, por meio da fase, começam a aparecer, ainda, foi possível analisar a sensibilidade barorreflexa por meio da coerência e fase, já que na literatura, está bem estabelecido que o ganho da sensibilidade barorreflexa diminui em função da idade (LAITINEN et al., 1998; LAITINEN et al., 2004).

Davy e colaboradores (1998) avaliaram jovens (media = 25 anos, n = 8) e idosos (69 anos, n = 7) saudáveis. A atividade nervosa foi avaliada por meio da microneurografia peroneal e foi administrado a substância fenilefrina para modificar os níveis de pressão arterial e conseqüentemente estimular os barorreceptores. Os resultados mostraram que não houve alteração na atividade nervosa simpática em idosos durante o aumento de pressão arterial, portanto concluiu-se que a sensibilidade barorreflexa está sob o controle vagal. Estes resultados são importantes, pois a diminuição da estimulação dos barorreceptores em idosos leva a menor modulação vagal, e está é um importante marcador de mortalidade (FAUVEL et al., 2007).

A sensibilidade baroreflexa foi avaliada nos componentes de BF e AF, porém o componente de BF é mais adequado para a avaliação das variações pressóricas, pois este componente corresponde às ondas vasomotoras e está presente no período cardíaco e variabilidade da pressão arterial. Já o componente de AF corresponde ao ritmo respiratório (MALLIANI et al., 1991). Os achados deste estudo foram melhores expressos em BF, onde foram encontradas diferenças entre os grupos e relação entre as variáveis estudadas e a idade.

Como dito anteriormente, o barorreflexo é ativado em resposta a um estímulo que tenha causado a alteração da PAS, como por exemplo, a mudança postural, por esse motivo, é mais adequada a avaliação do barorreflexo em ortostatismo, embora alguns estudos mostrem dados de barorreflexo coletados em repouso (BARANTKE et al., 2008).

Os resultados provenientes da análise bivariada são condizentes com as alterações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular provenientes do envelhecimento, pois a modificação na quantidade de neurotransmissores liberados pelo SNA, a diminuição do número de receptores específicos (LAKATTA e LEVY, 2003), modificações nos vasos sanguíneos (LAKATTA e LEVY, 2003; LAKATA, 2008), como diminuição da luz vascular e disfunção endotelial (BORTOLOTTI, 1999), aumento da espessura e redução da complacência das paredes do ventrículo esquerdo (FLEG e STRAIT, 2012; DAI et al., 2012), aumento do espessamento e rigidez da parede das artérias e formação de placas de ateroma na

camada íntima, resultando em uma diminuição da sensibilidade dos receptores periféricos (MILIC et al., 2009) promovem a diminuição da sensibilidade barorreflexa nos indivíduos idosos.

5.2 Análise dos níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios (PCRus, IL-6 e TNF- α) em função da idade

A análise da relação dos níveis plasmáticos de PCRus e a idade indicou o aumento da PCRus com o envelhecimento, Foi observado que o grupo 51-60 apresentou os maiores valores comparativamente aos três grupos de menor idade, porém, todos os participantes possuíam valores dentro da faixa de normalidade. Na análise da IL-6, os resultados foram semelhantes, aumento dos níveis da mesma em função da idade e maiores valores nos grupos 51-60 e 61-70 quando comparados ao grupo de menor idade. Já na análise dos níveis de TNF- α não foi possível evidenciar diferenças entre os cinco grupos, porém foi possível identificar a tendência ao aumento dos níveis deste marcador inflamatório em função da idade. O fato de o TNF- α , que é precursor da IL-6 e por consequência, também da PCR, não ter alterado de maneira similar aos demais marcadores pode ser explicado, pois, ao estimular a produção de IL-6, esta passa a inibir a produção de TNF- α e estimula a liberação de receptores de TNF- α (SCHINDLER et al., 1990).

Gonzalo-Calvo e colaboradores (2010) avaliaram os níveis de IL-6 e TNF- α em indivíduos aparentemente saudáveis idosos (média de 83 anos, 55% sexo feminino) e de meia-idade (18 a 40, média de 26 anos, 47% sexo feminino). A análise da IL-6 não permitiu identificar diferenças entre os dois grupos, já o TNF- α foi estatisticamente maior no grupo idoso quando comparado ao grupo de meia-idade. Os achados deste trabalho são distintos do presente estudo, porém no estudo de Gonzalo-Calvo e colaboradores o grupo meia-idade era composto por indivíduos de 18 a 40 anos, ou seja, alguns indivíduos deveriam ser classificados como jovem além de os grupos não apresentarem o mesmo número de homens e mulheres. Ainda, a classificação como sujeito saudável não foi baseada em exames clínicos, não foi realizado um exame de PCR, marcador inflamatório clássico, para comprovar que os indivíduos não estavam com uma inflamação recente instaurada, portanto estes fatores podem ter comprometido as conclusões desses autores e podem ter corroborado para a distinção dos achados entre os estudos.

Alvares-Rodrigues e colaboradores (2012) ao avaliarem 73 indivíduos saudáveis divididos em grupo jovem ($26,2 \pm 2,4$), meia-idade ($44,7 \pm 8,4$) e idoso ($70,6 \pm 7,9$), sem história

prévia de inflamações, encontraram correlação positiva da IL-6 e TNF- α ($r=0,664$; $r=0,368$, respectivamente) em função da idade, ainda, os níveis de IL-6 foram estatisticamente maiores no grupo idoso quando comparado ao grupo de meia-idade e jovens. A quantificação do TNF- α apresentou valores estatisticamente significantes no grupo jovem quando comparado aos demais. Estes achados corroboram com nosso estudo, indicando que há uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e a idade, bem como maiores valores de IL-6 em grupos de maiores idade.

Nas últimas décadas diversos estudos se propuseram a avaliar os níveis de citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento natural humano, porém, os resultados ainda são conflitantes e nem sempre são estudos *in vivo*, ainda há a dificuldade de dissociar o envelhecimento natural do envelhecimento patológico (GONZALO-CALVO et al., 2010).

Diferentemente dos estudos mostrados acima, este trabalho teve a preocupação de excluir os participantes que apresentassem PCRus alterada, pois embora o participante não relatasse um processo inflamatório este poderia estar presente. E ainda, neste trabalho os indivíduos foram divididos em cinco grupos, não permitindo alto valor de desvio padrão para a idade e número igual de homens e mulheres em cada grupo.

5.3 Relação entre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios e a análise bivariada.

Neste estudo foi observada uma relação negativa entre coerência, fase e ganho em BF e ortostatismo e PCR-us. Já a IL-6 apresentou correlação negativa com fase e ganho na mesma banda de frequência e ortostatismo. O TNF- α não apresentou relação com as variáveis da análise bivariada. Os achados provenientes dos marcadores inflamatórios PCRus e IL-6, evidenciam a relação hipotetizada neste estudo de que a diminuição da sensibilidade barorreflexa avaliada pela análise espectral cruzada implica em aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios IL-6 e PCRus.

Stein e colaboradores (2008) avaliaram 565 idosos com idade igual ou superior a 65 anos. Níveis de IL-6 e PCR e 4 medidas representativas da VFC (SDNN, rMSSD, VLF, LF/HF) foram analisadas. Os resultados mostraram que o aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios estão relacionados a menor VFC, sugerindo que a inflamação pode contribuir para o declínio na função cardiovascular encontrada em idosos.

Ainda, Kanel e colaboradores (2008) ao avaliar indivíduos saudáveis ($36,1\pm 0,8$), de ambos os sexos encontraram relação positiva entre níveis plasmáticos de IL-6 e baixa VFC, avaliada pela redução de AF (análise espectral). Estes achados estão em consonância com

estudos anteriores. Ainda, o mesmo autor, em um estudo com doença da artéria coronária estável, observou que um reduzido controle autonômico cardíaco, avaliado pelos índices da VFC no domínio do tempo (médiaNN, SDNN e SDANN) está associado a um aumento da inflamação sistêmica avaliada pelos níveis de IL-6 e PCR (KANEL et al., 2011)

Além disso, sabe-se que o estudo dos sistemas inflamatório e autonômico tem importante valor prognóstico. De acordo com Sajadieh et al. (2006), a interação entre PCR e VFC é capaz de prever morte e infarto agudo do miocárdio em indivíduos de meia-idade e idosos.

A relação encontrada pelos autores citados acima pode ser explicada devido ao fato de que o nervo vago pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias em tecidos periféricos através da via anti-inflamatória colinérgica (MARSLAND et al., 2007; KANEL et al., 2008; EFTEKHARI et al., 2013; WANDERLEY et al., 2013).

Diferentemente dos estudos citados, o presente trabalho teve o intuito de analisar a relação do sistema inflamatório e sistema nervoso autonômico por meio da análise de acoplamento de sinais biológicos provenientes de iRR (VFC) e pressão de pulso (VPA), e não somente pela análise da VFC. Estes achados são importantes, pois o barorreflexo é um mecanismo que integra não só o sistema cardíaco, mas também o vascular, permitindo uma análise mais ampla do controle autonômico cardiovascular.

6. CONCLUSÃO

Podemos concluir que há a relação hipotetizada nesse estudo. Ainda, a diminuição da sensibilidade barorreflexa em consequência da diminuição da função autonômica vagal ocorreu anteriormente a faixa etária mais marcante para os marcadores inflamatórios (41-50; 51-60, respectivamente), em concordância com a via anti-inflamatória colinérgica onde as alterações da função autonômica cardiovascular precedem as alterações do sistema imunológico.

Ainda, o envelhecimento natural humano causou o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, o que está de acordo com a teoria proposta pelo inflamaging, e diminuição da resposta (eficiência) barorreflexa durante o ortostatismo.

REFERÊNCIAS

- ALVARES-RODRIGUES, L.; LÓPEZ-HOYOS, M.; MUNÓZ-CACHO, P. et al. Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. **Cellular Immunology**, v. 273, p. 124-132, 2012.
- BALADY, G. J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K. et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement: From the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, p. 191-225, 2010.
- BARANTKE, M.; KRAUSS, T.; ORTAK, J. et al. Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. **J Cardiovasc Electrophysiol.**, v. 19, p. 1296-1303, 2008.
- BAYLIS, D.; Bartlett, D. B.; Patel, H. P. et al. Understanding how we age: insights into inflammaging. **Longevity & Healthspan**, p. 2-8, 2013
- BOREN, E; GERSHWIN, M. E. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev*, v. 3, n. 5, p. 401-6, July 2004.
- BOROVIKOVA, L. V.; IVANOVA, I.; ZHANG, M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, p. 458-462, 2000.
- BORTOLOTTO, L. A.; HANON, O.; FRANCONI, G. et al. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. **Hypertension**, v. 34, n. 4, p. 889-892, 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-americana Saúde. Painel de Indicadores do SUS/Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRUCE, R. A. Evaluation of functional capacity and exercise: Tolerance of cardiac patients. **Mod Concepto Cardiovasc. Dis**, v. 25, p. 321, 1956.
- BUCKWALTER, J. A. Advancing the Science and art of orthopaedics. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v.82, p. 1782-1803, 2000.
- CATAI, A. M.; CHACON-MIKAHIL, M. P.; MARTINELLI, F. S. 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.
- CEVESE, A.; GULLI, G.; POLATI, E. et al. Baroreflex and oscilation of heart period at 0.1 Hz studied by α -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. **Journal of Physiology**, v. 531, n. 1, p. 235-244, 2001.
- COHEN, H. J.; PIEPER, C. F.; HARRIS, T. et al. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community- dwelling elderly. **J. Gerontol. Ser. Biol. Sci. Med.**, v. 52, p. M201–M208, 1997.
- DAI, D. F.; CHEN, T.; JOHNSON, S. C. et al. Cardiac Aging: From molecular mechanisms to significance in human health and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v.16, n. 12, p. 1492-1526, 2012.

- DAVY, K. P.; TANAKA, H.; ANDROS, E. A. Et al. Influence of age on arterial baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity in healthy adult humans. **Am J Physiol.**, v. 275, p. H1768–H1772, 1998.
- DE BOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. *Med. and Biol. Eng & Comput.*, v. 23, p.352-358, 1985.
- DE JONGE, W. J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the JAK2-STAT3 signaling pathway. **Nat. Immunol.**, v.6, p. 844-851, 2005.
- DI SONG, W.; HE-HUI, X.; FU-MING, S. et al. Blood pressure variability, cardiac baroreflex sensitivity and organ damage in experimentally hypertensive rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 32, p. 545–552, 2005.
- EFTEKHARI, G.; SOLEIMANI, S. M. A.; MANI, A. R. Heart rate variability, vagal activity and the pulse of inflammation. **Journal of Internal Medicine**, v. 274, n. 5, p. 490-491, 2013.
- FAES, L.; WIDESOTT, L.; DEL GRECO, M. et al. Causal Cross-Spectral Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Variability for describing the Impairment of the Cardiovascular Control in Neurally Mediated Syncope. **IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING**, v. 53, n. 1, p. 65-73, 2006.
- FARINATTI, P. T. V. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. **Rev Bras Med Esporte**, vol. 8, n. 4, p. 129-138, 2002
- FAUVEL, J. P.; CERUTTI, C.; MPIO, I. et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: A 5-year prospective study. **Hypertension**, v. 50, p. 543-546, 2007.
- FLEG, J. L.; STRAIT, J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. **Heart failure reviews**, v. 17, p. 545-554, 2012.
- FORSEY, R.; THOMPSON, J.; ERNERUDH, J. et al. A plasma cytokine profiles in elderly humans. **Mech Ageing Dev**, v. 124, p. 487-493, 2003.
- FRANCESCHI, C.; BONAFÈ, M.; VALENSIN, S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 908, p. 244-154, 2000.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, v. 128, n. 1, p. 92-105, Jan. 2007.
- FULOP, T.; LARBI, A.; DOUZIECH, N. et al. Cytokine receptor signalling and aging. **Mech Ageing Dev.**, v. 127, n. 6, p. 526-537, 2006.
- GALLOWITSCH-PUERTA, M.; PAVLOV, V. A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. **Life Sciences**, v. 80, p. 2325-2329, 2007.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. et al., Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Immunology*. 6. New York: WH Freeman Comp 2000, 670 pp.

GONZÁLEZ-CLEMENTE, J. M.; VILARDELL, C.; BROCH, M. et al. Lower heart rate variability is associated with higher plasma concentrations of IL-6 in type 1 diabetes. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 157, p. 31-38, 2007.

GONZALO-CALVO, D.; NEITZERT, K.; FERNÁNDEZ, M. et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF- α and IL-6 as possible biomarkers. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 49, p. 733-737, 2010.

GUIMARAES, P. S.; HUBER, D. A.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J. et al. Development of attenuated baroreflexes in obese Zucker rats coincides with impaired activation of nucleus tractus solitarius. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 306, n. 9, p. R681-92, 2014.

GULLI, G.; COOPER, V. L.; CLAYDON, V. et al. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. **Clinical Science**, v. 105, p. 119-126, 2003.

GULLI, G.; FATTOR, B.; MARCHESI, M. et al. R-R interval-blood pressure interaction in subjects with different tolerances to orthostatic stress. **Exp Physiol.**, v. 90, p. 367-375, 2005.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.

HAENSEL, A.; MILLS, P. J.; NELESEN, R. A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 10, p. 1305-1312, 2008.

HALÁMEK, J.; KÁRA, T.; JURÁK, P. et al. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations. **Circulation**, v. 22, p.292-297, 2003.

HUANG, C. C.; SANDRONI, P.; SLETTEN, D. M. et al. Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. **Muscle & Nerve**. v. 36, p. 637-642, 2007.

HUSTON, J. M.; TRACEY, K. J. The pulse of inflammation: heart rate variability, the anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J Intern Med.*, v. 269, p. 45-53, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Síntese de indicadores sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira. **Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica**, n. 32, 2013.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 55-62, 2001.

IRIGOYEN, M. C.; LACCHINI, S.; DE ANGELIS, K. et al. Fisiopatologia da Hipertensão: O que avançamos? **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 1, p. 20-45, 2003.

IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E. M.; COMSOLIN-COLOMBO, F. M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, n. 1, p. 6-10, 2005.

JYLHÄ, M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 62, n. 9, p.1016-21, Sept. 2007.

KÄNEL, R. V., NELESEN, R. A.; MILLS, P. J. et al. Relationship between Heart Rate Variability, Interleukin-6, and Soluble Tissue Factor in Healthy Subjects. **Brain Behav Immun.**, v. 22, n. 4, p. 461–468, 2008.

KÄNEL, R. V.; CARNEY, R. M.; ZHAO, S. et al. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. **Clin Res Cardiol**, v. 100, p. 241-247, 2011.

KAPLAN, D. T.; FURMAN, M. I.; PINCUS, S. M. et al. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. **Biophys J.**, v.59, p. 945-949, 1991.

KEEN, R. Osteoporosis: Strategies for prevention and management. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 21, p. 109-122, 2007.

KRABBE, K. S., PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. **Experimental Gerontology**, v. 39, p.687-699, 2004.

LAITINEN, T.; HARTIKAINEN, J.; VANNINEN, E. et al. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. **J Appl Physiol**, v. 84, p. 576-583, 1998.

LAITINEN, T.; NISKANEN, L.; GEELEN, G. et al. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subject. **J Appl Physiol**, v. 96, n. 6, p. 2333-40 2004.

LA ROVERE, M. T.; BERSANO, C.; GNEMMI, M. et al. Exercise-Induced Increase in Baroreflex Sensitivity Predicts Improved Prognosis After Myocardial Infarction. **Circulation**, v. 106, p. 945-949, 2002.

LAKATTA, E. G. Arterial aging is risky. **J Appl Physiol.**, v.105, n. 4, p. 1321-1322, 2008.

LAKATTA, E. G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular diseases enterprises. Part II: the aging heart in health: links to heart diseases. **Circulation**, v.107, p. 346- 354, 2003.

LICASTRO, F.; CANDORE, G.; LIO, D. et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. **Immunity and Ageing**, v. 2, n. 8, p. 1-14, 2005.

LONGO, D. L. Immunology of Aging. In: Paul, W. E. (ed.) *Fundamental immunology*. 50th ed., New York, USA: Lippincott-Raven Publishers. p.1043-77. Chapter 33, 2003.

LUTZ, C. T.; QUINN, L. S. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: Altered cytokine levels as a common mechanism. **Ageing**, v. 4, n. 8, p. 535-546, 2012.

MADSEN, T.; CHRISTENSEN, J. H.; TOFT, E. et al. C-reactive protein is associated with heart rate variability. **Annals of Noninvasive Electrocardiol**, v. 12, p. 216-222, 2007.

MALDOVEANU, A. I.; SHEPARD, R. J.; SHEK, P. N. The cytokine response from physical activity and training. **Sports Med.**, v. 3, n. 2, p. 115-144, 2001.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F. et al. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. **Circulation**. 1991;84:482-492

MARSLAND, A. L.; GIANAROS, J. P.; PRATHER, A. A. et al. Stimulated Production of Proinflammatory Cytokines Covaries Inversely With Heart Rate Variability. **Psychosomatic Medicine**, v. 69, p. 709-716, 2007.

MARTINEZ-GARCIA, P.; LERMA, C.; INFANTE, O. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clin Auton Res.**, v. 22, p. 289-297, 2012.

NAOUN, P. C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 23, n. 2, p. 15-23, 2001.

MCNERLAN, S. E; REA, I. M.; ALEXANDER, H. D. A whole blood method for measurement of intracellular TNF- α , IFN- γ and IL-2 expression in stimulated CD3+ lymphocytes: differences between young and elderly subjects. **Experimental Gerontology**, v. 37, p. 227-234, 2002.

MELO, R. C., SANTOS, D. M. B.; SILVA, E. et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Braz J Med Res.**, v. 38, p. 1331-1338, 2005.

MILIC, M.; SUN, P.; LIU, F. et al. A comparison of pharmacologic and spontaneous baroreflex methods in aging and hypertension. **J. Hypertens.**, v.27, n. 6, p. 1243-1251, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – PROGRAMA SAÚDE DO IDOSO. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/envelhecimento_ativo.pdf. Acesso em: 15/09/2013

MONAHAN, K. D. Effect of aging on baroreflex function in humans. **American Journal of Physiology**, v. 293, p. R3-R12, 2007.

MUNRO, B. H. **Statistical methods for health care research**. 4ed. Philadelphia: Lippincott, 2001.

NASIMI, A.; HATAM, M. The role of the cholinergic system of the bed nucleus of the stria terminalis on the cardiovascular responses and the baroreflex modulation in rats. **Brain Res**, v. 22, p. 1386:81, 2011.

NAOUN, P. C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 23, n. 2, p. 15-23, 2001.

- NEMATI, S.; EDWARDS, B. A.; LEE, J.; PITTMAN-POLLETTA, B.; BUTLER, J. P.; MALHOTRA, A. Respiration and heart rate complexity: Effects of age and gender assessed by band-limited transfer entropy. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2013; 189: 27- 33.
- NEVES, L. M. T. et al. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise tolerance in patients post-myocardial infarction. **Heart Lung**, v. 41, p. 137-145, 2012.
- NOLAN, R. P.; FLORAS, J.S.; AHMED, L. et al. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. **Clin Sci**, v. 112, p. 449-456, 2007.
- NOLLO, G.; FAES, L.; PORTA, A. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 288, p. H1777-H1785, 2005.
- PERSSON, P. B.; DIRENZO, M.; CASTIGLIONI, P. et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. **Journal of Hypertension**, v. 19, p. 1699-1705, 2001.
- PINNA, G. D.; MAESTRI, R. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. **Med. Biol. Eng. Comput.**, v. 40, p. 79-84, 2002
- PINNA, G. D.; MAESTRI, R. et al. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. **Clinical Science**, v. 103, p. 81–88, 2002.
- PORTA, A.; CATAI, A. M.; TKAHASHI, A. C. M. et al. Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 300, p. R378–R386, 2011.
- PORTA, A.; CASTIGLIONI, P.; DI RIENZO, M. et al. Information domain analysis of the spontaneous baroreflex during pharmacological challenges. **Auton Neurosci.**, v.178, p. 67-75, 2013.
- POTSCH, A. A. et al. Importância da proteína C-reativa no diagnóstico e no prognóstico intra-hospitalar em pacientes com dor torácica na sala de emergência. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 3, 2006.
- ROBBE, H. W.; MULDER, L. J.; RUDDEL, H. et al. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. **Hypertension**, v. 10, p. 538-543, 1987.
- SAJADIEH, A. et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. **J Intern Med**, v. 260, p. 377-387, 2006.
- SALVIOLI, S. et al. Genes, ageing and longevity in humans: problems, advantages and perspectives. *Free Radic Res*, v. 40, n. 12, p.1303-23, Dec. 2006.
- SCHINDLER, R.; MANCILLA, J.; ENDRES, S. et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. **Auton Neurosci**, v. 178, p. 67–75, 1990

SCHMIDT, M. I. et al. Doenças Crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. In: **Ministério da Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ed. Saúde Brasil, 2010.

SCHNABEL, R. B.; YIN, X.; LARSON, M. G. et al. Multiple Inflammatory Biomarkers in Relation to Cardiovascular Events and Mortality in the Community. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 33, n. 7, p. 1728-1733, 2013.

SIMPSON, D. M.; WICKS, R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. **J Gerontol.**, v. 43, p. M21-M24, 1988.

SIMPSON, R. J.; LOWDER, T. W.; SPIELMANN, G. et al. Exercise and the aging immune system. **Ageing Research Reviews**, v. 11, p. 404-420, 2012.

SINGH, D.; VINOD, K; SAXENA, S. C. et al. Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variations in healthy subjects. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 30, n. 3, p. 145 – 150, 2006.

SLOAN, R. P.; MCCREATH, H.; TRACEY, K. J. et al. RR Interval Variability Is Inversely Related to Inflammatory Markers: The CARDIA Study. **Mol Med.**, v. 13, p.178-184, 2007.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.**, v. 95, p.1-51, 2010.

STAUSS, H. M. HemoLab Manual, 2012. Disponível em:
<http://www.haraldstauss.com/HaraldStaussScientific/products/HemoLab.pdf> Acesso em 07/01/2014.

STEIN, P. K.; BARZILAY, J. I.; CHAVES, P. H. M. et al. Higher Levels of Inflammation Factors and Greater Insulin Resistance Are Independently Associated with Higher Heart Rate and Lower Heart Rate Variability in Normoglycemic Older Individuals: The Cardiovascular Health Study. **JAGS**, v. 56, p. 315–321, 2008.

STROM, T. B.; DEISSEROTH, A.; MORGANROTH, J. et al. Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cycles. **Proc Natl Acad Sci. U.S.A.**, v. 69, p. 2995-2999; 1972.

TAKAHASHI, A. C. M.; PORTA, A.; MELO, R. C. et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Intern Emerg Med.**, v. 7, p. 229-235, 2012.

TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. **Circulation**, v. 93, p. 1527-1532, 1996.

TRACEY, K. J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 2, p. 289-296, 2007.

TRACEY, K. J. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*, v. 9, p. 418-28, 2009.

TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. *Nature*, v. 420, p. 853–859, 2002.

ULLOA, L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. **Nat Rev Drug Discov**, v. 4, p. 673-684, 2005.

WANDERLEY, F. A. C.; MOREIRA, A.; SOKHATSKA, O. et al. Differential responses of adiposity, inflammation and autonomic function to aerobic versus resistance training in older adults. **Experimental Gerontology**, v. 48, p. 326-333, 2013.

VARADHAN, R.; Chaves, P. H. M.; Lipsitz, L. A. et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: New insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 64, n. 6, p. 682-687, 2009.

WANG, D.; FENG, H.; LI, Y. S. et al. β -Adrenoceptors in the hypothalamic paraventricular nucleus modulate the baroreflex in conscious rats. **Neuroscience Letters**, v. 551, p. 43-46, 2013.

WICHTERLE, D.; MELENOVSKY, V.; SIMEK, J. et al. Cross-spectral analysis of heart rate and blood pressure modulations. **Pacing Clin Electrophysiol.**, v. 23, p. 1425-1430, 2000.

WOLF, J.; WEINBERGER, A.; ARNOLD, C. R. et al. The effect of chronological age on the inflammatory response of human fibroblasts. *Experimental Gerontology*, v. 47, p. 749–753, 2012

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

ANEXO A –

Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “ESTUDO DA FUNÇÃO BAROREFLEXA E SUA CORRELAÇÃO COM CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO”

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO

Orientadoras: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Profa. Dra. Fernanda de Freitas Anibal

Mestranda: Juliana Cristina Milan

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, da pesquisa: "Estudo da função baroreflexa e sua correlação com citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento ", sendo que sua participação não é obrigatória. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

O recrutamento dos voluntários será realizado em locais frequentados por indivíduos das faixas etárias estudadas (21 a 70 anos) e por divulgação do projeto de pesquisa e solicitação de participação por meio de cartazes colocados em diferentes lugares do campus da UFSCar e da cidade de São Carlos.

O objetivo deste estudo é avaliar as mudanças cardiovasculares que ocorrem durante o processo de envelhecimento por meio da sensibilidade cardíaca baroreflexa (BRS), através dos métodos lineares (análise espectral cruzada), analisar as alterações provenientes do processo de envelhecimento através da dosagem das citocinas TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12 e correlacionar os achados provenientes do barorreflexo com as citocinas inflamatórias. Serão avaliados indivíduos de diferentes idades, com o intuito de avaliar se estas relações se modificam ao longo do processo de envelhecimento.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em ser submetido (a) às seguintes avaliações: anamnese (entrevista e aplicação de um questionário específico) e exame físico, que terão como objetivo verificar os hábitos de vida e alimentar, histórico de doenças cardiovasculares e existência passada e/ou atual de doenças de outros sistemas. Ainda, serão realizados exames em laboratório especializado para medir diferentes substâncias do sangue (colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, ácido úrico, uréia, creatinina, hemograma completo e citocinas inflamatórias). Também, o eletrocardiograma (ECG – exame para análise da atividade elétrica do seu coração) e teste clínico de exercício máximo em esteira rolante, ambos realizados na presença de um médico cardiologista, que terão como finalidade a avaliação clínica e cardiovascular.

Caso seja constatada alguma alteração, como: tontura, vista embaçada, náuseas, dor nas pernas, cansaço, respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca, alterações eletrocardiográficas, o médico cardiologista solicitará a interrupção do exercício, dando esclarecimentos e tomando as devidas providências quanto ao possível tratamento. Essa conduta é importante para minimizar o risco de ocorrência de emergência clínica cardiovascular. Além disso, o local de execução do teste (Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da Unidade Saúde Escola) é provido de material necessário em caso de emergência clínica cardiovascular durante atividades de esforço. O objetivo destas avaliações é detectar como está o funcionamento do seu coração, com a finalidade de determinar se está apto (a) a prosseguir sua participação nesta pesquisa.

Após essas avaliações, será feito o registro de sua FC (frequência cardíaca) batimento a batimento e de sua pressão arterial pulso a pulso. Para isso, você ficará em repouso na posição supina (deitado (a) de barriga para cima) por 10 minutos e, após isso, sua FC será registrada por 15 minutos na posição supina e 15 minutos na posição em pé.

Em relação aos benefícios do referido projeto, será possível fazer uma avaliação médica de sua capacidade funcional, bem como do controle do sistema nervoso sobre o seu coração. O monitoramento de todas as variáveis descritas (pressão arterial, frequência cardíaca, sinal eletrocardiográfico, frequência respiratória, possíveis sinais (palidez, sudorese intensa) e sintomas (tontura, dor no peito, dor nas pernas), minimizará o risco de intercorrências cardiovasculares como aumento excessivo da pressão arterial e frequência cardíaca ou presença de distúrbios do ritmo cardíaco ou hipoxemia (redução da oferta de oxigênio para o músculo cardíaco) durante os procedimentos. Caso alguns destes sinais e/ou sintomas surjam durante os procedimentos, os mesmos serão interrompidos imediatamente.

O projeto de pesquisa acima mencionado será realizado nos Laboratórios de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico e Unidade Saúde Escola da UFSCar pela fisioterapeuta responsável pela pesquisa, além do cardiologista no caso do teste de esforço.

Todos os esclarecimentos necessários, antes e durante a execução dos procedimentos, são oferecidos e garantidos pela fisioterapeuta responsável pela pesquisa. A qualquer momento, você poderá desistir de participar ou retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas nessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Todas as informações obtidas durante as avaliações e execução do protocolo não poderão ser consultadas por pessoas não envolvidas nesta pesquisa sem sua expressa autorização por escrito, mas poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando a sua privacidade.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone, o endereço e o e-mail dos pesquisadores, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto ou sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que li e entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo livremente em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km 235 – Caixa Postal 676 – CEP: 13565-905 – São Carlos – SP – Brasil. Fone: (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

São Carlos, _____ de 20__.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
Laboratório de Fisioterapia
Cardiovascular / Núcleo de Pesquisa em
Exercício Físico / UFSCar
E-mail: mcatai@ufscar.br

Profa. Dra. Fernanda de Freitas Anibal
Departamento de Morfologia e Patologia-
Biologia/UFSCar
E-mail: ffanibal@ufscar.br

Ft. Juliana Cristina Milan
Aluna de Mestrado do Programa de Pós-
Graduação em Biotecnologia/UFSCar
E-mail: julianacristinamilan@gmail.com

LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (NUPEF) – Departamento de Fisioterapia: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8705.

ANEXO B

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da função barorreflexa e sua correlação com citocinas inflamatórias no processo de envelhecimento.

Pesquisador: Aparecida Maria Catai

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17527913.0.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 328.472

Data da Relatoria: 13/08/2013

Apresentação do Projeto:

Os participantes do estudo serão divididos em 5 grupos de acordo com a faixa etária: 21-30 anos, 31-40 anos, 41-50 anos, 51-60 anos, 61-70 anos, com 20 indivíduos em cada grupo, totalizando 100 indivíduos. Os participante realizarão tres avaliações em dias diferentes (Anamnese, teste ergométrico, teste cardiopulmonar) e duas avaliações em um mesmo dia (exame de sangue e avaliação não-invasiva do controle autonômico cardíaco.)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar as mudanças cardiovasculares que ocorrem durante o processo de envelhecimento por meio da sensibilidade cardíaca barorreflexa (BRS), através dos métodos lineares (análise espectral cruzada causal) - Analisar as alterações provenientes do processo de envelhecimento através da dosagem das citocinas TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12.- Correlacionar os achados provenientes do barorreflexo com as citocinas inflamatórias.- Verificar

em qual faixa etária as alterações provocadas pelo processo de envelhecimento se acentuam, com o intuito de se possibilitar medidas de saúde preventivas a fim de amenizar os efeitos naturalmente ocasionados pelo envelhecimento.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 328.472

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quanto aos riscos, na fase de triagem os voluntários serão submetidos a um teste de esforço físico máximo (teste de exercício clínico) e estarão sujeitos a riscos ligados à execução deste, como: tontura, turvação visual, náuseas, dor, cansaço, fadiga e respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca. Porém esses riscos serão minimizados, na medida que este teste será realizado na presença de um médico cardiologista e da equipe responsável pela pesquisa, sendo que o local de execução deste teste clínico (Unidade Saúde Escola - USE) é provido de material necessário em caso de intercorrência clínica cardiovascular durante atividades de esforço.

Benefícios:

Em relação aos benefícios do referido projeto, pode-se dizer que: os voluntários serão submetidos a uma avaliação clínica a partir de anamnese, exame físico, teste de exercício clínico (teste ergométrico) na presença de um médico cardiologista, exames laboratoriais, todos com finalidades diagnósticas, o que minimizará a possibilidade de intercorrências clínicas. Caso sejam identificados eventuais problemas cardíacos, o voluntário será encaminhado para acompanhamento com médico cardiologista que tomará a conduta adequada para cada caso e, se necessário, esse será encaminhado para tratamento no Setor de Fisioterapia Cardiovascular da Unidade Saúde Escola (USE) da UFSCar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha rosto OK.

TCLE adequado.

Recomendações:

Autorização da USE para realização do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, vinculado à autorização da instituição.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 328.472

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO CARLOS, 08 de Julho de 2013

Assinador por:
Maria Isabel Ruiz Beretta
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br