



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD



VANESSA CRISTINA CUNHA SEQUEIRA

INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA CAPACIDADE DE MODULAÇÃO VAGAL
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM CAPACIDADE FUNCIONAL ENTRE 7 E 8 METS

Rio de Janeiro
Fevereiro/2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD



VANESSA CRISTINA CUNHA SEQUEIRA

INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA CAPACIDADE DE MODULAÇÃO VAGAL
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM CAPACIDADE FUNCIONAL ENTRE 7 E 8 METS

Dissertação submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientadores: Prof. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro

Fevereiro/2019

Cunha Sequeira, Vanessa Cristina

Influência da idade e do sexo na capacidade de modulação vagal em indivíduos saudáveis com capacidade funcional entre 7 e 8 METS / Vanessa Cristina Cunha Sequeira. Rio de Janeiro: UFRJ / ICES Faculdade de Medicina, 2019.

Orientador: Roberto Coury Pedrosa

Coorientador: Basílio de Bragança Pereira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Cardiologia, 2019.

1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Idade. 3. Sexo. 4. Saudáveis. I. Coury Pedrosa, Roberto. Orient. II. De Bragança Pereira, Basílio, coorient. III. Influência da idade e do sexo na capacidade de modulação vagal em indivíduos saudáveis com capacidade funcional entre 7 e 8 METS.

VANESSA CRISTINA CUNHA SEQUEIRA

INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA CAPACIDADE DE MODULAÇÃO VAGAL
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM CAPACIDADE FUNCIONAL ENTRE 7 E 8 METS

Orientadores: Prof. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Basílio de Bragança Pereira

Dissertação submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada por:

Prof^a. Lucia Helena Alvares Salis - UFRJ

Prof. Michel Silva Reis - UFRJ

Prof^a. Alessandra Choqueta de Toledo Arruda - UFRJ

Rio de Janeiro

Fevereiro/2019

DEDICATÓRIA

*Para Cristina,
amor por toda a eternidade.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Cristina Maria da Silva Cunha, pela sua presença incondicional na minha jornada da vida. Obrigada por me dar abrigo durante as minhas tempestades de pensamentos e segurar minha mão quando a mente clareia. Na verdade, te agradeço pela sua luz que ilumina meu caminho e me banha de amor.

Sou grata ao meu orientador, Roberto Coury Pedrosa, por ter acreditado na minha capacidade e me ofertado esse recomeço. Obrigada por seus valiosos comentários e pelas portas que se abriram após sua entrada na minha vida. Gratidão por sua confiança e respeito pelo meu trabalho.

Agradeço ao meu co-orientador, Basílio de Bragança, que com suas fórmulas quase mágicas agregou imensamente ao trabalho. Sem você, os achados não pareceriam tão relevantes. Obrigada por transmitir seu prazer de ensinar em sua disciplina e me permitir o contato com um pedaço pequeno de sua bagagem de conhecimento nas reuniões individuais.

Agradeço à colaboradora, Emília Matos do Nascimento, pela sua contribuição nas análises estatísticas. Obrigada pelas sugestões e pela paciência nas discussões sobre os resultados da pesquisa.

Agradeço as amigas de estrada, Clarear Figueiredo, Mariana Dantas e Pamela Bandeira. Obrigada por estarem presentes e se fazerem presentes desde o início. Torço pelo sucesso de cada uma de vocês, assim como tive o apoio de todas e a mesma torcida.

“Eu sou aquela mulher a quem o tempo muito ensinou. Ensinou a amar a vida. Não desistir da luta. Recomeçar na derrota. Renunciar a palavras e pensamentos negativos. Acreditar nos valores humanos. Ser otimista.”

Cora Coralina - Ofertas de Aninha (Aos moços)

RESUMO

SEQUEIRA, Vanessa Cristina Cunha. **Influência da idade e do sexo na capacidade de modulação vagal em indivíduos saudáveis com capacidade funcional entre 7 e 8 METS.** Rio de Janeiro, 2019. Dissertação – Mestrado em Medicina (Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Instituto de Cardiologia Edson Saad, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Introdução: A variabilidade da frequência cardíaca é um método não invasivo para avaliar a regulação e adaptabilidade do sistema nervoso autônomo. Fatores fisiológicos são capazes de influenciar a VFC, incluindo idade, sexo, ciclo respiratório e circadiano. Testes autonômicos como manobras de alteração postural e respiratórias são capazes de avaliar a modulação vagal. Embora a correlação entre VFC, idade e sexo seja bem estabelecida na literatura científica, a capacidade de modulação autonômica vagal ainda não foi definida em grupo de indivíduos saudáveis. **Objetivo:** Avaliar a influência do sexo e idade na capacidade de modulação vagal durante a realização de testes autonômicos. **Métodos:** O estudo incluiu 100 participantes (56 homens), saudáveis, com idade entre 18 e 79 anos, capacidade funcional entre 7 e 8 METS e IMC entre 25-30, sendo recrutados de três estudos caso-controle. Todos os participantes foram avaliados pelo ECG 12 derivações na posição supina em três condições, incluindo repouso (5 minutos), manobra de respiração controlada (2 minutos) e teste de inclinação ortostática (5 minutos). A manobra respiratória foi realizada por pesquisador treinado, com a instrução de ciclo respiratório com 10 segundos de duração, sendo mesmo tempo de inspiração e expiração (I:E). As variáveis de interesse incluíram $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ e $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$. Para aquisição e análise da VFC foi utilizado o Sistema de Captação de Biopotenciais. **Resultados:** Evidenciou-se que, em repouso, os homens apresentam predominância vagal em relação as mulheres. Durante a manobra respiratória, os homens demonstraram maior capacidade de modulação vagal, evidenciado pelo aumento da $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ em todas as faixas etárias. No teste de inclinação, o balanço simpátovagal foi superior em homens em relação as mulheres em todas as faixas etárias, demonstrado pelo comportamento da variável $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$. Demonstrou-se também que o aumento da idade reflete na diminuição da VFC em ambos os sexos. **Conclusão:** Nesta amostra, a capacidade de modulação vagal é menor em mulheres do que em homens. O aumento da idade reflete na diminuição da capacidade de modulação vagal para ambos os sexos.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca; idade; sexo; análise espectral.

ABSTRACT

SEQUEIRA, Vanessa Cristina Cunha. **Age and sex influence at vagal modulation capacity in healthy volunteers with functional capacity between 7-8 METS.** Rio de Janeiro, 2019. Dissertation (Master's degree in Cardiology) – Medical School, Federal University of Rio de Janeiro.

Background: Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method to evaluate autonomic nervous system regulation and adaptability. Physiological factors can modulate HRV, including age, sex, circadian and respiratory cycle. Autonomic tests such as postural and respiratory maneuvers are used to evaluate vagal modulation. Although HRV correlation between age and sex is well established in scientific literature, vagal modulation capacity was still not defined in healthy individuals. This study aimed to evaluate the influence of different age and gender at vagal modulation capacity in autonomic tests. **Methods:** A total of 100 healthy volunteers (56 men) were recruited, aged 18 to 79 years, same functional capacity (7 to 8 METS) and BMI (25 to 30). All participants were evaluated with a 12 ECG lead in supine position at three conditions, including rest (5 minutes), controlled breathing maneuver (2 minutes) and tilt table passive test (5 minutes). Respiratory maneuver was performed by a trained researcher, which instructed those participants to maintain a respiratory cycle with 10 seconds of duration, consisting in same time at inspiration and expiration rate (I:E). HRV variables included $|HF_{rest} - HF_{RSA}|$ e $|LF/HF_{rest} - LF/HF_{tilt}|$. For HRV acquisition and analysis were used Biopotentials Captation System. **Results:** Male subjects demonstrate vagal predominance at rest in comparison to females. During respiratory maneuver, men demonstrate higher vagal modulation capacity evidenced by increased at $|HF_{rest} - HF_{RSA}|$ in all ages. At tilt test, men show higher sympathovagal balance than women due to $|LF/HF_{rest} - LF/HF_{tilt}|$ behavior. Also, aging decreased HRV parameters. **Conclusion:** At this sample, vagal modulation capacity is lower in women than men. Also, aging diminished vagal modulation capacity for both genders.

Key-words: heart rate variability; age; sex; spectral analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variáveis da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.....	19
Figura 2. Componentes oscilatórios da análise de densidade espectral da VFC.....	20
Figura 3. Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação).....	32
Figura 4. Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo.....	35
Figura 5. Árvores de decisão dos modelos com e sem interação para a variável AF repouso – AF ASR	37
Figura 6. Árvores de decisão dos modelos com e sem interação para a variável BF/AF repouso – BF/AF inclinação	39
Figura 7. Mudanças estruturais e funcionais cardiovasculares e do sistema nervoso autônomo em decorrência do envelhecimento.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição etária da população estudada.....	35
Gráfico 2. Gráfico de dispersão do comportamento da AF durante a M-ASR em ambos os sexos e por faixa etária.....	38
Gráfico 3. Gráfico de dispersão do comportamento da BF/AF durante o teste de inclinação em ambos os sexos e por faixa etária.....	40
Gráfico 4. Gráfico de dispersão do comportamento da AF em repouso em ambos os sexos e por faixa etária.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação de coeficientes da regressão beta nos modelos com e sem interação na análise do comportamento da AF durante a manobra respiratória.....	36
Tabela 2. Comparação de coeficientes da regressão beta nos modelos com e sem interação na análise do comportamento da BF/AF durante o teste de inclinação.....	39

LISTA DE SIGLAS

ASR	Arritmia sinusal respiratória
DP	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
HF	Do inglês, <i>high frequency</i> , traduzido como alta frequência
LF	Do inglês, <i>low frequency</i> , traduzido como baixa frequência
BF/AF	Razão baixa/alta frequência
M-ASR	Manobra da arritmia sinusal respiratória
pNN50	Do inglês, <i>percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms</i> , traduzido como porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças maior que 50 ms
rMSSD	Do inglês, <i>root-mean of square sucessive NN interval difference</i> , traduzido como raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
RRtri	Do inglês, <i>triangular index</i> , traduzido como índice triangular dos intervalos R-R
SDANN	Do inglês, <i>standart deviation of the average NN interval</i> , traduzido como desvio padrão das médias dos intervalos RR normais
SDNN	Do inglês, <i>standard deviation of all normal NN interval</i> , traduzido como desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	Do inglês, <i>mean of the 5 minutes standard deviation of NN intervals</i> , média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
TINN	Do inglês, <i>triangular interpolation of RR intervals</i> , traduzido como interpolação dos intervalos R-R
ULF	Do inglês, <i>ultra low frequency</i> , traduzido como ultra baixa frequência
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Do inglês, <i>very low frequency</i> , traduzido como muito baixa frequência
I:E	Relação inspiração:expiração
PA	Pressão arterial

iRR	Intervalo R-R
AF	Alta frequência
BF	Baixa frequência
S:I	Interação sexo:idade
PET	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC).....	18
2.1.1 Definição e métodos de análise da VFC	18
2.1.2 Variabilidade da frequência cardíaca e sexo	20
2.1.3 Variabilidade da frequência cardíaca e idade	22
2.2 TESTES AUTONÔMICOS E VFC.....	24
2.2.1 Comportamento da VFC durante manobras respiratórias	25
2.2.2 Comportamento da VFC em transição postural	26
3. JUSTIFICATIVA	28
4. HIPÓTESES	29
5. OBJETIVOS	30
5.1 OBJETIVO GERAL.....	30
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
6. MATERIAIS E MÉTODOS	31
6.1 DESENHO DO ESTUDO.....	31
6.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES.....	31
6.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	31
6.4 ANÁLISE DA VFC.....	33
6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
7. RESULTADOS	35
8. DISCUSSÃO	42
9. LIMITAÇÕES	47
10. CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não-invasivo utilizado para avaliar a regulação do sistema nervoso autônomo (SNA), sendo uma ferramenta importante na detecção de desequilíbrio simpátovagal. A VFC caracteriza-se pelas oscilações entre os intervalos R-R de um traçado de eletrocardiograma (ECG), no qual ambos os ramos do SNA, simpático e parassimpático, participam da modulação. A modulação cardíaca autonômica ocorre batimento a batimento, em especial pelo SNA parassimpático, já que possui ação mais rápida devido aos neurotransmissores envolvidos, nível de mielinização e a localização da inervação. Através da análise por métodos lineares e não lineares da VFC é possível identificar índices relativos a predominância vagal, atuação simpática e balanço simpátovagal, o que favorece a identificação de desequilíbrio na regulação cardíaca pelas vias autonômicas (AUBERT, SEPS & BECKERT, 2003 *apud* VANDERLEI et al., 2009).

A variação dos intervalos R-R é fisiológica e modulada por fatores intrínsecos, como idade, sexo, ciclo circadiano, períodos do ciclo menstrual, alterações posturais e ciclo respiratório (ROQUE et al., 2009; VANDERLEI et al., 2009). Assim, indivíduos saudáveis apresentam diferenças na comparação da VFC inter indivíduo e não há confirmação de pontos de corte do padrão de normalidade, fazendo com que as análises da VFC sejam usualmente comparativas intraindivíduo (JENSEN-URSTAD et al., 1997). No Brasil, Dantas et al. (2017) realizou um estudo com indivíduos saudáveis, apresentando valores de normalidade da VFC em repouso para a população brasileira, porém o uso dessa informação pela comunidade científica ainda é incipiente.

As diferenças entre ambos os sexos correlaciona-se com a predominância vagal na regulação cardíaca autonômica em mulheres, evidenciada pelo aumento em índices parassimpáticos e da VFC global, embora apresentem frequência cardíaca maior que os homens (KOENIG & THAYER, 2016). Ao mesmo tempo, a idade e processos patológicos alteram fatores estruturais (por exemplo, perda de células marcapasso no nódulo sinusal) e/ou alterações funcionais, como acoplamento entre os componentes regulatórios ineficiente, provocando a redução da VFC global (VOSS et al., 2015). Assim, para indicar valores de referência da VFC é preciso diferenciar as alterações patológicas na regulação autonômica com as mudanças relativas a fatores fisiológicos (ŠLACHTA et al., 2002).

A aplicação de testes autonômicos para avaliação da integridade do SNA é uma estratégia na qual há a exacerbação de um determinado componente de análise e indução de um comportamento esperado, como a predominância parassimpática durante uma manobra

respiratória, por exemplo. A partir da aplicação dessa ferramenta, é possível uma comparação intraindivíduo tanto sobre a predominância vagal ou simpática em repouso quanto a capacidade de modulação vagal durante as manobras. Uma série de testes podem ser aplicados, como manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR), Valsava (MARÃES et al., 2004 *apud* ALVES et al., 2012) e transição postural (PATEL et al., 2016). Entretanto, assim como no repouso, não há estudos determinando valores de corte para a capacidade modulatória do SNA através da VFC.

Ainda que bem estabelecido na literatura científica o comportamento da VFC nas diferentes faixas etárias e em ambos os sexos, a capacidade de modulação autonômica vagal ainda não foi definida em um grupo de indivíduos saudáveis. As referências comparativas para uso de testes autonômicos usualmente se limita a comparação de um grupo controle com indivíduos doentes, a fim de identificar disautonomias. Da mesma maneira, a predominância vagal em repouso não necessariamente determina que, durante a realização de testes autonômicos, maior será a capacidade de modulação vagal. Portanto, esta pesquisa se propõe a avaliar, em indivíduos saudáveis, a capacidade de modulação vagal durante a realização de testes autonômicos – manobra de respiração controlada e transição postural.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

2.1.1 Definição e métodos de análise

A variabilidade da frequência cardíaca é caracterizada por um método não invasivo de avaliação da adaptabilidade do sistema nervoso autônomo a partir das oscilações dos batimentos cardíacos (VANDERLEI et al., 2009). No traçado eletrocardiográfico, os intervalos R-R representam essas oscilações interbatimentos, uma vez que sofrem influência tanto da regulação intrínseca cardíaca, promovida pelas células excitáveis do nódulo sinoatrial, quanto da regulação extrínseca derivada do controle autonômico cardíaco (ROQUE et al, 2009).

A regulação autonômica cardíaca advém da dupla inervação, do sistema nervoso parassimpático (SNP) e simpático (SNS), onde apresentam efeitos antagonistas. Enquanto o SNP provoca a diminuição da frequência cardíaca, da força de contração do músculo auricular, na velocidade de condução dos impulsos pelo nó atrioventricular e do fluxo sanguíneo, o SNS aumenta a frequência cardíaca (FC), força de contração e do fluxo sanguíneo (ROQUE, 2009). As diferenças entre as ramificações autonômicas incluem: localização da inervação, tipo de neurotransmissor e mielinização. A cadeia nervosa do SNS inerva o miocárdio, libera noradrenalina como neurotransmissor e apresenta menor mielinização – enquanto o SNP inerva o nódulo sinoatrial, miocárdio atrial e nódulo atrioventricular, possui fibras nervosas mais mielinizadas e o neurotransmissor é a acetilcolina (LOPES et al., 2013). Cabe ressaltar que a primeira sinapse de ambos os ramos é mediada pelo neurotransmissor acetilcolina, entretanto, os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos encontram-se próximos ao órgão efetor e os simpáticos, próximos a coluna vertebral, o que também influencia na velocidade de condução do impulso nervoso. Devido a este conjunto de fatores, somente o SNP é capaz de produzir mudanças rápidas no padrão dos batimentos cardíacos (THAYER et al., 2012).

Durante a análise da VFC, os componentes simpáticos e parassimpáticos podem ser segregados em algumas variáveis, o que permite a observação da influência de cada cadeia autonômica para determinado comportamento estudado. Esta análise pode ser realizada a partir de métodos lineares (domínio do tempo e frequência) e não lineares, sendo os primeiros mais utilizados na literatura científica devido a melhor compreensão e interpretação das variáveis (VANDERLEI et al., 2009).

A análise no domínio do tempo compreende cinco variáveis (**Figura 1**), podendo ser analisados também através de índices triangulares (TINN e RRtri). As variáveis de análise dos

iRR adjacentes são representativas da atividade parassimpática, uma vez que o SNP apresenta modulação mais rápida, o que o permite modular o intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos, diferente do SNS. Já as variáveis de análise global representam a atividade de ambos os ramos do SNA, referindo-se a VFC global (VANDERLEI et al., 2009; LOPES et al., 2013; TASK FORCE, 1996). Assim, os índices SDNN, SDANN e SDNNi representam a predominância de ambos os ramos do sistema nervoso autônomo, enquanto o rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática tendo em vista que avalia os intervalos R-R adjacentes (VANDERLEI et al., 2009).

No domínio da frequência, a VFC é analisada pela densidade espectral, no qual cada componente do SNA é representado por uma banda de frequência (**Figura 2**). A banda de alta frequência (AF) representa a modulação respiratória e a influência vagal sobre o coração, ao passo que a banda de baixa frequência (BF) corresponde a ação conjunta de ambos os ramos do SNA, com predominância do SNS. As bandas de muito baixa e ultra baixa frequência não apresentam explicação fisiológica estabelecida na literatura científica, mas acredita-se que estão correlacionadas com regulação hormonal envolvendo cortisol (VANDERLEI et al., 2009; TASK FORCE, 1996; CAETANO & DELGADO, 2015). O interessante do uso do domínio da frequência como método de análise é a capacidade de divisão do poder espectral de ambos os elementos do SNA, o que facilita a interpretação sobre a modulação cardíaca.

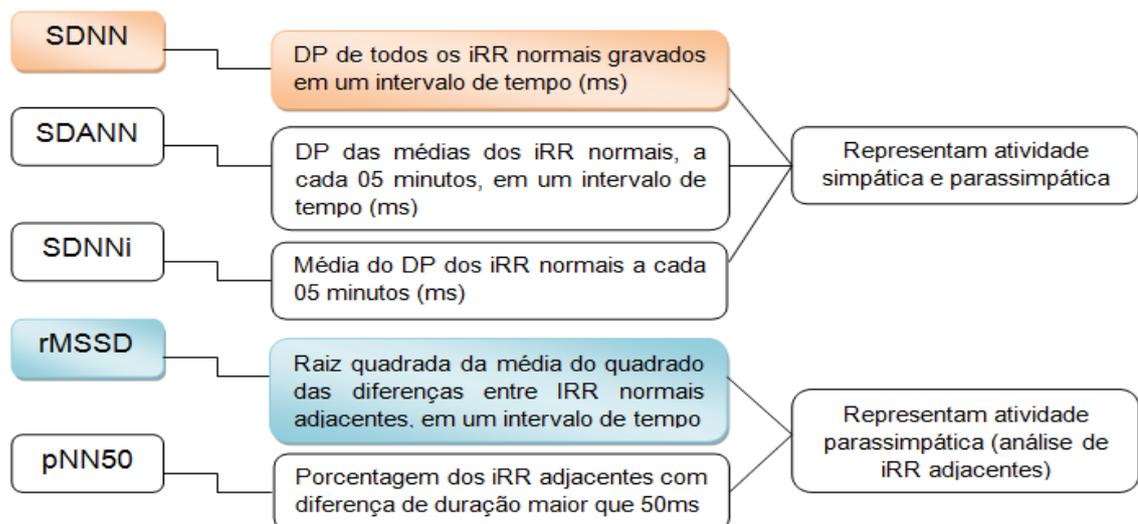


Figura 1. Variáveis da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, adaptado de VANDERLEI et al., 2009.

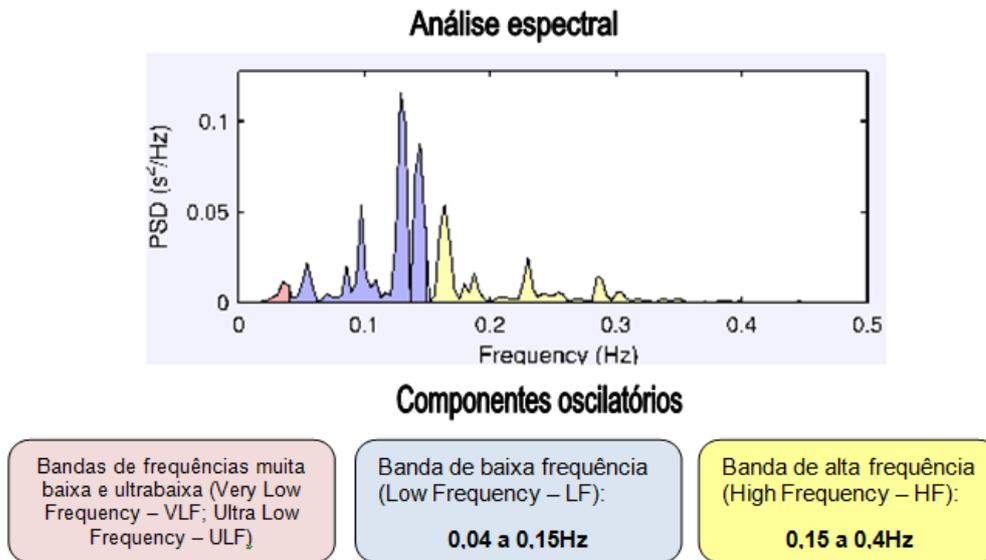


Figura 2. Componentes oscilatórios da análise de densidade espectral da VFC.

2.1.2 Variabilidade da frequência cardíaca e sexo

A mulher em idade reprodutiva apresenta menor risco cardiovascular que os homens da mesma faixa etária; entretanto, após a menopausa, o risco é equivalente entre os sexos (NEVES et al., 2006). Embora homens apresentem maior morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e início precoce em relação às mulheres, a frequência cardíaca apresenta comportamento paradoxal entre os sexos. Ainda que a elevação da frequência cardíaca seja um fator de risco independente para doença cardiovascular, as mulheres apresentam maior FC em comparação com homens (KOENIG&THAYER, 2016).

O aumento ou diminuição na FC não reflete obrigatoriamente a variabilidade da frequência cardíaca. Embora menor FC signifique alargamento dos intervalos R-R, enquanto maior FC seu encurtamento, a variabilidade intra-intervalo é independente dos valores da frequência cardíaca. Em uma metanálise recente sobre a VFC sexo-dependente (KOENIG&THAYER, 2016), os autores avaliaram 172 artigos resumizando um total de 63.612 participantes avaliados em repouso, com respiração espontânea ou controlada, sem realização de testes autonômicos. Nesta amostra, as mulheres apresentaram maior predominância vagal em relação aos homens, mas também maior FC. Pela análise no domínio da frequência, as mulheres apresentaram menor poder espectral total, porém menor poder espectral nas bandas de muito baixa e baixa frequência e maior poder espectral na banda de alta frequência.

Em contrapartida, em um estudo com 60 humanos anestesiados para avaliação das diferenças sexo-dependentes em relação ao ganho barorreflexo evidenciou que, após infusão de fenilepinefrina para aumento da pressão arterial sistólica, os homens apresentaram maior ganho barorreflexo se comparado com o grupo de mulheres (TANAKA et al., 2004). Já em um estudo na comparação entre os sexos com 24 voluntários em teste de alteração postural (REULECKE et al., 2016) demonstrou que a magnitude da mudança da atividade simpática em mulheres é menor do que os homens. Segundo os autores, os resultados sugerem que os homens durante o teste ortostático, para manutenção da homeostase hemodinâmica, apresentam dominante modulação cardíaca simpática, enquanto nas mulheres não é possível determinar qual componente favorece a modulação no teste autonômico. De encontro com esta pesquisa, Patel et al. (2016) também realizou um protocolo incluindo a alteração postural no grupo de 28 indivíduos saudáveis, concluindo não existir diferenças sexo-dependentes. Embora ambos os estudos (REULECKE et al., 2016; PATEL et al., 2016) apresentem reduzido tamanho da amostra, a diferença intersexo na execução de testes autonômicos pode ser diferente dos resultados em repouso.

Um dos questionamentos relativos as diferenças entre os sexos está relacionado ao nível de estresse distinto entre homens e mulheres. Um estudo sobre o papel do sexo nas medidas de curta duração da VFC e correlação entre as classificações subjetivas de estresse e VFC em indivíduos saudáveis (WOO et al., 2015) adiciona pontos de discussão na literatura científica. Neste estudo incluindo 1881 participantes, sendo 441 mulheres, demonstrou que não houve diferenças sexo-dependentes na avaliação de curta duração da VFC ou na correlação entre classificações subjetivas de estresse e variáveis da VFC em homens. Ao contrário, em mulheres, a pontuação na escala de estresse percebido é inversamente proporcional as variáveis da VFC relacionadas ao parassimpático. Com esta pesquisa, os autores sugerem que as mulheres podem apresentar melhor percepção em relação aos sintomas de estresse, bem como ao expressar emoções em relação aos homens.

Outro fator determinante na avaliação da VFC é a capacidade funcional. Antelmi et al. (2004) realizou um estudo com 653 indivíduos saudáveis, demonstrando que a VFC é maior em participantes com maior capacidade funcional, porém não declarou se houve ou não diferença entre os sexos. A fim de elucidar as diferenças entre os sexos da VFC em indivíduos saudáveis em treinamento regular de resistência, um estudo (RAMALHO et al., 2017) envolveu 49 participantes que já realizavam treinamento de resistência 3 a 5 vezes por semana, por no mínimo 3 meses. Esta pesquisa demonstrou que os homens apresentaram aumento da atividade cardíaca simpática e balanço simpátovagal em comparação com as

mulheres. Cabe ressaltar que as medidas foram realizadas 24 horas após a realização do exercício, o que não é recomendado para avaliação da VFC em repouso devido aos efeitos residuais do treinamento, como liberação de catecolaminas (LABORDE, MOSLEY & THAYER, 2017). Outro estudo investigando se a capacidade aeróbica interfere na modulação autonômica e se existe diferenças entre sexos (DUTRA et al., 2013) incluiu 96 indivíduos saudáveis divididos em três grupos: baixa capacidade aeróbica (VO_2 : 22-38 $\text{ml/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), moderada (VO_2 : 38-48 $\text{ml/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e alta (VO_2 : >48 $\text{ml/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Na comparação de todos os grupos, as mulheres apresentaram menor valor de BF e maior na banda de AF do que os mesmos grupos do sexo masculino. Neste estudo, a capacidade aeróbica não interferiu na modulação da VFC, mas a modulação cardíaca é diferente entre os sexos, sendo as mulheres com maior influência parassimpática, e os homens, simpática.

O ciclo menstrual também promove oscilações nos padrões da VFC devido as alterações hormonais presentes em cada fase. Sabe-se que na fase lútea há o aumento da taxa metabólica com o objetivo de viabilizar a gestação, o que promove a predominância da atividade simpática em detrimento da atividade parassimpática (TENAN et al., 2014). Yazar & Yasici (2016) analisaram a VFC em repouso de 30 mulheres e demonstraram que durante os índices relativos ao parassimpático no domínio do tempo (rMSDD e pNN50) permaneceram inalterados durante as fases do ciclo, ao passo que os índices de avaliação da VFC global demonstraram diminuição na fase lútea, o que é discutida pelos autores como o aumento do tônus simpático. Estes resultados são corroborados por Brar et al. (2015), em que demonstrou a relação entre os índices no domínio do tempo da VFC (rMSDD, NN50 e pNN50) estão diminuídos na fase secretora do ciclo, o que representa o aumento da atividade simpática nesta fase em comparação com a fase proliferativa. As análises no domínio da frequência também reafirmam a hiperatividade simpática na fase lútea. Na fase lútea, o componente parassimpático (AF) apresenta-se diminuído, enquanto o componente simpático (BF) e a razão representativa do balanço simpátovagal (BF/AF) apresentam-se aumentados (YILDIRIR et al., 2002; BAI et al., 2009; TADA et al., 2017). Cabe ressaltar que estes estudos foram específicos para a avaliação da VFC durante as fases do ciclo menstrual, enquanto nas pesquisas da avaliação das diferenças entre os sexos sobre a VFC não incluem a escolha de uma fase do ciclo menstrual para a análise.

2.1.3 Variabilidade da frequência cardíaca e idade

A relação da variabilidade da frequência cardíaca com as diferentes faixas etárias é um consenso na literatura científica, parecendo unânime o declínio do tônus parassimpático com

o avanço da idade. Em 1995, Craft & Schwartz desenvolveram um estudo para determinar os efeitos da senescência sobre os inputs autonômicos, refletindo na FC, VFC e condução atrioventricular em indivíduos saudáveis, a partir de testes autonômicos (manobra de Valsalva e transição postural) com uso de bloqueio químico via beta-adrenérgicos e bloqueadores parassimpáticos. Este estudo evidenciou que a senescência reflete na diminuição da FC, VFC e condução atrioventricular. Na mesma década, uma série de autores discutiu a redução da VFC relacionada ao acréscimo da idade e evidenciou que a idade é um forte determinante para a VFC (JENSEN-URSTAD et al., 1997), representada pela diminuição do poder espectral tanto das bandas AF quanto BF com a senescência (YERAGANI et al., 1997) e possível redução da responsividade da atividade autonômica a eventos ambientais (REARDON et al., 1996).

Estudos mais recentes sobre este tópico discutem o predomínio do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático com o avanço da idade (ABHISHEKH et al., 2013; ZHANG et al., 2007; VOSS et al., 2013). As alterações estruturais e funcionais provenientes do processo de envelhecimento representam a principal hipótese sobre a diminuição da VFC. As modificações cardiovasculares incluem redução dos outputs cardíacos, perfusão e regulação hemodinâmica, alteração da homeostase cardíaca (diminuição da FC, por exemplo) e moderada depressão do sistema renina-angiotensina (FERRARI et al., 2002). Assim, o desequilíbrio global da hemodinâmica em idosos repercute também na VFC.

O padrão de decréscimo da VFC em repouso também difere entre os sexos. Em um estudo (YUKUSHITA et al., 2010) com 99 participantes saudáveis divididos em três grupos – 20, 30 e mais de 40 anos – cujo objetivo foi avaliar as alterações da VFC idade e sexo-dependentes demonstrou que a atividade autonômica geral é atenuada em ambos os sexos e com o avanço da idade, porém as mulheres apresentam decréscimo gradual em relação aos homens, o que pode ser um fator determinante para a maior longevidade da mulher. Os autores sugerem ainda que o declínio significativo do controle autonômico cardíaco em homens por volta de 30 anos poderia estar associado ao decréscimo da força física.

Embora exista uma diferença na VFC entre homens e mulheres, a variação sexo dependente diminui após os 55 anos, o que pode ser explicado pela regulação hormonal (MOODITHAYA et al., 2009; PIKKUJÄMSÄ et al., 2001). Em um estudo sobre a implicação do estrogênio nas diferenças de controle autonômico entre os sexos (LIU et al., 2003) incluiu 67 mulheres e 14 homens; as mulheres foram divididas em grupos de pré-menopausa, pós-menopausa sem reposição de estrogênio e pós-menopausa com reposição hormonal, enquanto os homens apresentavam a mesma idade das mulheres em pós-

menopausa. Na comparação das variáveis da VFC no grupo de mulheres pós-menopausa sem reposição hormonal com os homens, não foi observada diferença estatisticamente significativa – enquanto no grupo de mulheres com reposição hormonal, há aumento da modulação vagal na FC e diminuição da atividade simpática. Com este trabalho, os autores sugerem que o estrogênio possa se correlacionar com as diferenças sexo-dependentes. Assim, ainda que o controle autonômico cardíaco decline de maneira progressiva com a idade, representado pela redução de índices do tônus vagal e da atividade simpática sobre o coração (VALLEJO et al., 2005), a menopausa altera esses padrões. A redução do estrogênio relaciona-se com o aumento do tônus simpático – o que é revertido pela reposição hormonal (MERCURO et al., 2000).

Com o avanço na discussão do envelhecimento saudável, Tan et al. (2018) realizou um estudo com o objetivo de identificar se a diminuição da VFC são inevitavelmente relacionados ao envelhecimento mesmo em indivíduos saudáveis. A pesquisa incluiu 45 participantes saudáveis mental e fisicamente a partir de avaliações sobre estilo de vida, tarefas cognitivas e padrão de sono. Nestes indivíduos, não foi encontrada associação entre a idade e VFC em repouso, sendo sugerido pelos autores que o declínio não é inevitável e que a avaliação da VFC pode ser utilizada como preditor de disfunção. Ainda que incipiente pelo número da amostra, esta pesquisa traz novos questionamentos sobre o papel da senescência sobre o controle autonômico cardíaco.

2.2 TESTES AUTONÔMICOS E VFC

A avaliação da VFC pode ser efetuada em repouso, com a comparação interindivíduo, como apresentado nos estudos sobre as diferenças da VFC sexo e idade-dependentes; ou a partir de testes autonômicos, em que há a comparação intraindivíduo no repouso e durante a manobra. A partir dos testes autonômicos é possível realizar um estímulo cuja resposta fisiológica é conhecida e observar o comportamento dos componentes do SNA; em caso de resposta incoerente com o padrão fisiológico, identifica-se a disautonomia. Uma série de testes pode ser realizada, como, por exemplo, manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória, Valsava (MARÃES et al., 2004 *apud* ALVES et al., 2012) e transição postural (PATEL et al., 2016). Na prática clínica, os testes podem ser utilizados para identificar estágios de neuropatia autonômica e oferecer opções terapêuticas para os indivíduos acometidos (ALVES et al., 2012), enquanto em indivíduos saudáveis, compara-se a capacidade de modulação vagal, isto é, o quanto o sistema nervoso parassimpático é capaz de modular durante a execução de uma manobra autonômica.

2.2.1 Comportamento da VFC durante manobras respiratórias

A ASR é caracterizada pelas oscilações na frequência cardíaca durante o ciclo respiratório ocasionada pela modulação vagal a partir de reflexos centrais e periféricos. Em um ciclo respiratório fisiológico, a FC é aumentada durante a inspiração devido a retirada vagal e diminuída na expiração pela retomada da predominância parassimpática (BERNTSON, CACIOPPO & QUIGLEY, 1993). Os reflexos centrais em nível do tronco encefálico (pontinos e bulbares) relacionam-se com a inibição da resposta do vago para o nó sinusal via neurônios pré-ganglionares, ao passo que a resposta periférica deriva dos mecanismos de ativação dos barorreceptores e quimiorreceptores através das variações da pressão intra-torácica e arterial, aumento do retorno venoso e alterações na composição do sangue arterial (BERNE & LEVY, 2004; KOLAI & KOIZUMI, 1979; SASANO et al., 2002; CALABRESE, 2000; CARVALHO et al., 2008). Devido a indução de ajustes autonômicos pelo ciclo respiratório, a manobra de acentuação desse fenômeno favorece a modulação simpátovagal.

Durante a M-ASR, o indivíduo é orientado a realizar incursões respiratórias de forma contínua, garantindo 5 a 6 ciclos respiratórios por minuto com a relação inspiração:expiração (I:E) de 1:1 (HAYANO et al., 1994). A melhora do balanço simpátovagal pode estar relacionada com o favorecimento das trocas gasosas pulmonares pela relação perfusão/ventilação durante a M-ASR (CARVALHO et al. 2008). Hayano et al. (1996) evidenciou que a ASR está associada a maior perfusão sanguínea pelo aumento da FC na inspiração, refletindo melhor acoplamento cardiopulmonar (CARVALHO et al. 2008). Nesta manobra, espera-se que o indivíduo saudável apresente maior expressão do componente parassimpático na análise da VFC, assim como na manobra de Valsalva.

Em um estudo (JAH, ACHARYA & NEPAL, 2018) envolvendo 100 participantes, com idade entre 18 e 25 anos, com o objetivo de avaliar a função autonômica de indivíduos saudáveis de acordo com o sexo utilizou tanto a manobra de respiração profunda quanto Valsalva. Nesta pesquisa foram medidas a FC em repouso e durante a manobra, sendo evidenciado que ambas as manobras ativam o sistema parassimpático de indivíduos saudáveis e que as mulheres apresentaram maior dominância na atividade parassimpática em comparação com os homens. O padrão de oscilação da FC foi a mesma tanto em homens quanto em mulheres: aumento durante a manobra e decréscimo após, já sendo corroborada em outros estudos (PANDIT, MALIK & KOJU, 2016).

Na análise da VFC, o componente de alta frequência é considerado a frequência de respiração e, portanto, modulado pelo sistema nervoso parassimpático. Já em frequências abaixo da respiratória, entende-se a BF como componente simpático. Entretanto, a literatura científica discute a possibilidade da BF também correlacionar-se com as funções arteriais barorreflexas (DRAGHICI & TAYLOR, 2016). Em um estudo com 33 participantes (RAHMAN et al., 2011) foram realizadas a análise espectral da VFC com e sem ajustes respiratórios da banda de BF, bem como neuroimagem via PET para avaliação da inervação cardíaca simpática nas posições supina e sentado. Este trabalho apontou que não houve relação entre a banda BF e a inervação cardíaca simpática, em ambas as medidas com e sem ajustes respiratórios via mediação parassimpática na ASR. Estes dados denotam a necessidade de maior cautela na avaliação da análise espectral da VFC, principalmente durante a avaliação em testes autonômicos, uma vez que os mecanismos fisiológicos não estão completamente elucidados.

2.2.2 Comportamento da VFC em transição postural

A aplicação da análise de curta duração da VFC é principalmente utilizada para identificar anormalidades durante condições controladas, como o teste de inclinação passiva (*Tilt*) ou mudança postural (MALIK et al., 2017). Durante a mudança postural, há modificações hemodinâmicas com o intuito de manutenção da homeostase. Na alteração de supina para sentado, a gravidade atua contra o retorno venoso para o coração, o que diminui o volume sistólico e aumenta a FC como mecanismo compensatório para manutenção do débito cardíaco (LINDQVIST, 1990). Durante o *tilt* teste, o indivíduo altera a posição de supina para a ortostática, o que reduz o retorno venoso, diminui a pressão de enchimento e, usualmente, diminuição da PA (BENARROCH, 1993 *apud* SOUSA et al., 2012). O mecanismo compensatório, neste caso, é via barorreceptores no seio carotídeo e arco aórtico, os quais percebem a alteração súbita na pressão arterial e promovem vasoconstrição periférica pelo aumento da atividade autonômica simpática (ROWELL, 1986 *apud* MARTINELLI, 1996).

Em um estudo (LAITINEN et al., 2004) com 63 sujeitos saudáveis (29 homens) com o objetivo de investigar os efeitos da idade na capacidade funcional do sistema de regulação autonômica cardiovascular durante o *tilt test* elicitou a discussão sobre diferenças entre regulação autonômica e vascular. As medidas de análise incluíram VFC, variabilidade da PA e capacidade aeróbica. Com o acréscimo da idade, os indivíduos apresentaram redução da VFC, indicando redução da capacidade de regulação autonômica, mas também aumento das respostas vasculares derivadas de mecanismos vasoativos e de regulação simpática.

Na literatura científica não há a utilização da manobra de mudança postural passiva como ferramenta de estudo da VFC em indivíduos saudáveis e a relação sexo-idade dependentes.

3 JUSTIFICATIVA

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca tanto em repouso quanto em manobras autonômicas é referenciada como marcador de saúde e doença, apresentando-se como ferramenta útil na detecção e acompanhamento de disautonomias e/ou desequilíbrios autonômicos. Por isso, a comparação interindivíduo na realização de testes autonômicos normalmente se limita na comparação em estudos caso-controle, com o objetivo de identificar disautonomias nos indivíduos doentes. Em indivíduos saudáveis, a interação de fatores fisiológicos sobre a medida da VFC é pesquisada a fim de se obter padrões de comportamento das variáveis da VFC diante desses fatores. Embora seja amplamente pesquisada a relação entre VFC, sexo e idade, os estudos remetem a predominância vagal em repouso, com pouca investigação da modulação vagal durante os testes autonômicos. É de suma importância compreender o comportamento da modulação autonômica também em indivíduos saudáveis, uma vez que a predominância em repouso não necessariamente determina a capacidade de modulação vagal. Da mesma forma, o recrutamento de uma amostra com mesma capacidade funcional e IMC não é referida na literatura, o que pode ter implicações nos parâmetros de modulação vagal e distinções entre os sexos e idade. Assim, torna-se pertinente a investigação da influência desses fatores fisiológicos (sexo e idade) sobre as novas variáveis propostas para avaliação da capacidade de modulação vagal pela análise espectral da VFC em indivíduos saudáveis.

4 HIPÓTESES

Ao observar a literatura científica em geral sobre a temática, traçamos as seguintes hipóteses a serem testadas neste estudo:

H₀: Sexo e faixa etária não exercem influência sobre a capacidade de modulação vagal durante a realização de testes autonômicos (ASR e teste de inclinação).

H₁: Sexo e faixa etária exercem influência sobre a capacidade de modulação vagal durante a realização de testes autonômicos (ASR e teste de inclinação).

De acordo com a revisão de literatura apresentada, espera-se que as mulheres apresentem predominância vagal em repouso, bem como maior capacidade de modulação vagal nas diferentes faixas etárias. Ainda, o acréscimo da idade deve representar uma diminuição no tônus vagal e, conseqüentemente, na VFC em ambos os sexos.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do sexo e da idade na capacidade de modulação vagal em indivíduos saudáveis com capacidade funcional entre 7 e 8 METs e prática regular de atividades físicas durante a realização de testes autonômicos.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a variabilidade da frequência cardíaca em repouso em ambos os sexos e diferentes faixas etárias.

Analisar a associação entre sexo e comportamento da variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$.

Analisar a associação entre sexo e comportamento da variável $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$.

Analisar a associação entre idade e comportamento da variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$.

Analisar a associação entre idade e comportamento da variável $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de indivíduos saudáveis originados do grupo controle de estudos caso-controle na doença de Chagas.

6.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Neste estudo foram recrutados indivíduos saudáveis a partir do grupo controle de três estudos caso-controle na doença de Chagas. Os critérios de inclusão e exclusão obedecem as recomendações para estudos com VFC descritas por Laborde et al. (2017).

- a) Critérios de inclusão: indivíduos com idade acima de 18 anos, ambos os sexos, capacidade funcional equiparada no padrão de normalidade (7-8 METS) com prática regular de atividades físicas.
- b) Critérios de exclusão: arritmias cardíacas frequentes e/ou ritmos não sinusais, pacientes com distúrbios hidroeletrólíticos e ácido básico, em uso de medicações que pudessem interferir com o sistema cardiovascular, aqueles usando drogas esteróides, gravidez, etilismo e tabagismo.

Tendo em vista que a amostra é pertencente de estudos anteriores, cabe ressaltar que cerca de 80% dos indivíduos recrutados eram militares, sendo os dados referentes à capacidade funcional obtidos a partir dos próprios registros do Exército Brasileiro. Por isso, na grande maioria da amostra, não foram realizados testes cardiopulmonares pelos pesquisadores envolvidos, apenas a coleta do banco de dados. No restante da amostra, os testes cardiopulmonares foram realizados pelo mesmo cardiologista, envolvido em todos os três estudos.

Ainda, a amostra é composta por indivíduos que apresentava uma rotina diária de exercícios, independente de sua função. Os indivíduos militares idosos, por exemplo, exerciam cargos administrativos, porém também estavam inclusos na rotina de atividade física diária.

6.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Previamente ao experimento, os participantes foram orientados a não ingestão de bebidas estimulantes (café, guaraná, refrigerantes, energéticos e chás), não realização de atividades físicas vigorosas e ter uma noite de sono adequada na véspera e no dia do experimento. A

pesquisa foi realizada em um ambiente climatizado com temperatura variando entre 22 a 24°C no período entre 9h e 12h, com o mínimo de ruídos possível.

O protocolo experimental incluiu três etapas: arritmia sinusal respiratória (ASR), repouso e inclinação passiva a 70° (**Figura 3**). Todo protocolo experimental foi realizado por pesquisadores treinados envolvidos nos estudos caso-controle. Os indivíduos eram familiarizados previamente tanto ao local de coleta quanto para execução de todas as manobras propostas.

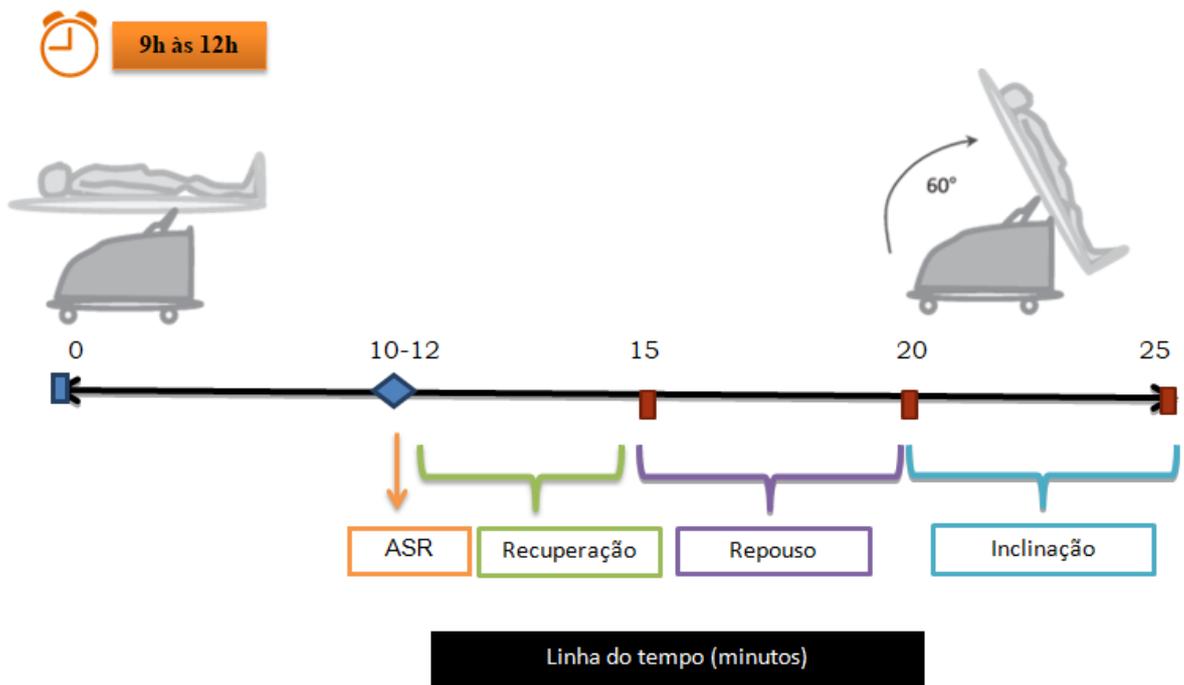


Figura 3. Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação), adaptado de Peña, 2017.

O teste da ASR era realizado entre o 10^o e o 12^o minutos com o participante em decúbito dorsal e consistia em manter o participante por pelo menos dois minutos de respiração profunda controlada a seis incursões por minuto com volume corrente mantido. Cada indivíduo foi orientado a realizar incursões respiratórias profundas de acordo com comando verbal e gestual do pesquisador para iniciar a inspiração e expiração, lenta e contínua, mantendo cada ciclo respiratório com 10 segundos de duração (I:E), sem uso de metrônomo. Na inspiração, o pesquisador orientava o participante a “encher lentamente os pulmões” com movimento de mão aberta para cima, contando em 5 segundos. Já na expiração, o indivíduo era solicitado a “soltar lentamente todo o ar dos pulmões” enquanto o investigador contava de um a cinco segundos, com movimento lento de cima para baixo com

a mão aberta, induzindo ritmo ao participante.

Já a segunda etapa foi realizada em repouso – no qual os componentes de alta frequência e relação baixa/alta foram analisados sem qualquer estímulo, entre o 15° e 20° minuto. O período de três minutos (recuperação) entre a manobra respiratória e a coleta da *baseline* (repouso) foi determinado para permitir o retorno dos processos fisiológicos a nível de barorreceptores e quimioceptores para o estado basal (KAWAGUCHI et al., 2007).

A última etapa foi iniciada após 5 minutos de repouso em decúbito dorsal, sendo os participantes submetidos a uma manobra de transição postural de inclinação passiva, em um ângulo de 70°, com o intuito de provocar alterações e ajustes hemodinâmicos pelo deslocamento fisiológico do volume sanguíneo. Os indivíduos permaneceram em *Fowler* por 5 minutos.

A VFC foi determinada por domínio de frequência nos tempos entre o 10° e o 12° minuto (ASR), 20° ao 25° minuto (inclinação) e entre o 15° e o 20° minuto para comparação do repouso. Após a edição das gravações, eliminando-se os ruídos aleatórios, no domínio de frequência foram extraídos dois índices aceitáveis como expressão da atividade parassimpática para cada período citado.

6.4 AQUISIÇÃO E ANÁLISE DA VFC

Os participantes foram monitorados pelo ECG convencional com 12 derivações sendo registrado na posição supina. Estes participantes foram monitorados com eletrodos de prata/cloreto de prata descartáveis em uma derivação (D_1 modificada), com o eletrodo negativo na linha axilar anterior direita e o positivo na linha axilar anterior esquerda. O eletrodo terra foi posicionado no 5° espaço intercostal, linha hemiclavicular à direita.

Os sinais foram coletados e armazenados num microcomputador com processador K6-II, 500 MHz, memória RAM de 64 Mb e disco rígido com capacidade para 20 Gb. O software utilizado para coletar e analisar os sinais foi o Sistema de Captação de Biopotenciais desenvolvido por Benchimol-Barbosa (1997). A pressão arterial era monitorada com equipamento não-invasivo (PNI-TEB, Brasil), com manguito de tamanho padrão para adulto, posicionado a 3 cm da fossa cubital esquerda. No monitor do equipamento, era possível observar: pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca (BENCHIMOL-BARBOSA, 1997).

O Sistema de Captação de Biopotenciais é um software escrito em linguagem Turbo Basic (Borland, EUA), o qual foi cedido pelo autor para ser utilizado no presente estudo. Registra os sinais em formato binário (*.dat) e, além da variabilidade da frequência cardíaca e

eletrocardiograma de alta resolução do complexo QRS, fornece o vetorcardiograma, um diagrama tempo-frequência, o eletrocardiograma convencional e o eletrocardiograma de alta resolução da onda P. Destes quatro, apenas o eletrocardiograma convencional foi analisado para que o observador tivesse parâmetro para concordar ou não com a seleção de batimentos executada pelo programa, conforme detalhado abaixo (BENCHIMOL-BARBOSA, 1997). Os sinais, inicialmente filtrados em um filtro passa-banda *Butterworth* com frequências de corte em 0,05 e 300 Hz, foram amostrados a 1000 Hz e resolução de 14 bits. A reprodutibilidade do exame foi publicada pelo próprio autor (BENCHIMOL-BARBOSA, 1997), desde então tem sido usada em estudos clínicos ou em modelos animais pelo setor de Bioengenharia da COPPE-UFRJ.

O tempo de coleta para cada condição (repouso, ASR e inclinação) foi utilizado em sua totalidade para a análise, sem a exclusão e/ou seleção de trechos de maior estabilidade do sinal. Análises no domínio do tempo não foram incluídas no estudo, uma vez que as variáveis na análise espectral apresentaram maior reprodutibilidade.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O modelo de regressão beta (FERRARI & CRIBARI-NETO, 2004) foi utilizado para determinar a associação entre as variáveis independentes (idade e sexo) e os desfechos de interesse. A regressão beta só pode ser aplicada em desfechos que assumem valores no intervalo [0,1]; e, como os desfechos de interesse apresentavam valores em porcentagem, a aplicação desta estatística foi possível. Devido a acentuação da resposta vagal durante a ASR, o desfecho de interesse nesta condição foi a diferença entre a banda de alta frequência (AF) no repouso com a manobra, sendo a variável proposta: $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$. Do mesmo modo, durante a inclinação há a retirada vagal e predominância simpática, o que determinou a nova variável de diferença entre repouso e teste de inclinação, $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$. O estabelecimento do módulo para análise dos desfechos foi definido de acordo com duas questões: (a) nos testes autonômicos, o comportamento das variáveis AF e BF/AF são previsíveis devido a repercussões fisiológicas das manobras realizadas; e (b) todos os indivíduos apresentaram mesmo comportamento, seja de aumento ou diminuição, nos desfechos estudados, excetuando-se um indivíduo no desfecho $|AF \text{ repouso} - AF \text{ inclinação}|$. Os modelos de regressão beta foram comparados com e sem a interação entre as variáveis independentes. As árvores de decisão foram estabelecidas na análise a fim de identificar quais variáveis ou suas interações associam-se com o desfecho, atuando como classificadores ou preditores do desfecho. A representação elegida para demonstração dos resultados foram os

gráficos de dispersão com reta ajustante para cada sexo, a fim de evidenciar o comportamento da capacidade de modulação vagal nas diferentes faixas etárias e em cada sexo. Todas as análises foram realizadas no Software R (CRIBARI-NETO & ZEILEIS, 2010).

7 RESULTADOS

A partir do conjunto dos grupos controles dos estudos anteriores, identificou-se um total de 102 indivíduos elegíveis para inclusão no estudo. Devido a falta de informações acerca da idade e tabagismo, dois participantes foram excluídos da análise (**Figura 4**).

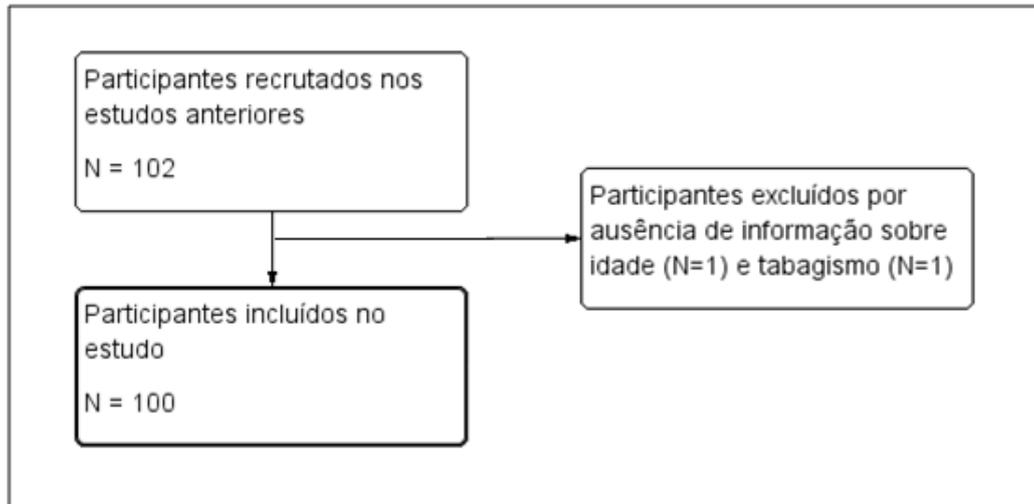


Figura 4. Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo.

As características da população estão demonstradas no Gráfico 1, divididas por sexo e faixa etária para melhor visualização da população estudada. Evidencia-se a discrepância na distribuição dos participantes, especialmente nas caudas (< 20 anos; > 60 anos). Nesta amostra, nas faixas etárias acima de 50 anos, há predominância de mulheres em relação aos homens, o que é invertido na faixa etária < 20 anos.

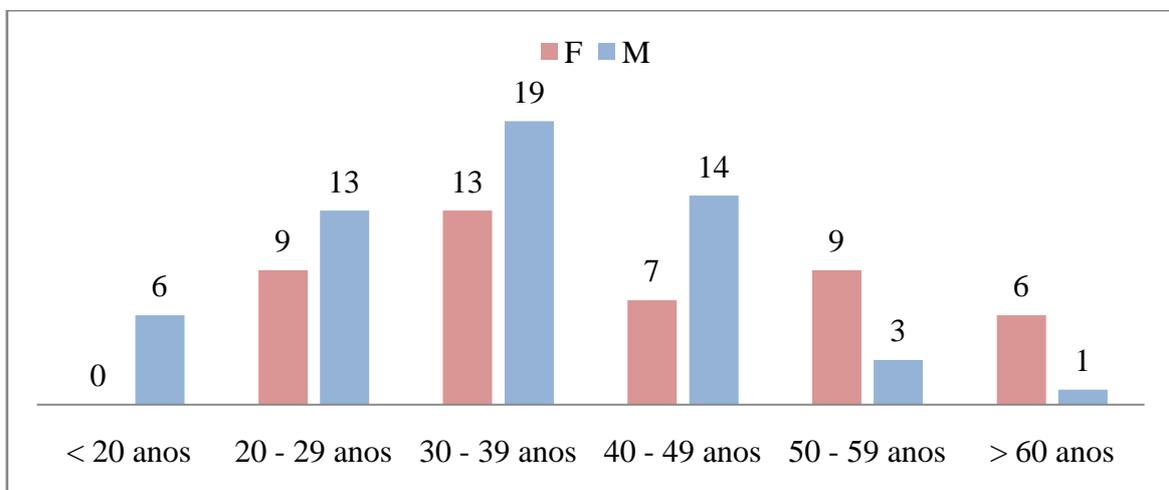


Gráfico 1. Distribuição etária da população estudada. F, feminino; M, masculino.

Nas tabelas apresentadas a seguir, os dados são demonstrados de acordo com o sexo masculino, uma vez que apresentou maior capacidade de modulação vagal em todas as variáveis estudadas. Ainda, o modelo de regressão beta com a interação entre as variáveis sexo e idade apresentou significância estatística em ambos desfechos de interesse: $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ e $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$. Os gráficos dos modelos com e sem interação eram os mesmos, uma vez que a árvore de decisão é idêntica em ambos, o que indica a interação das variáveis independentes, sexo e idade. Ainda, as retas ajustantes não são paralelas, o que também é um indicativo de interação entre as variáveis.

Durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória, há a exacerbação do componente de alta frequência devido a predominância parassimpática durante a técnica. Tendo em vista que a relação entre as variáveis AF e BF/AF é indiretamente proporcional, durante a ASR há o aumento da AF e, por conseguinte, diminuição da relação BF/AF. A Tabela 1 sintetiza os coeficientes da regressão beta para a variável AF durante a ASR, enquanto a Figura 6 demonstra o padrão das árvores de decisão, nos modelos com e sem interação, a fim de demonstrar que é igual para ambos os modelos. O Gráfico 2 evidencia o comportamento desta variável de acordo com o sexo e a faixa etária.

Tabela 1. Comparação de coeficientes da regressão beta nos modelos com e sem interação na análise do comportamento da AF durante a manobra respiratória.

	$ AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR} $				$ AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR} $			
	Com interação				Sem interação			
	Estimativa	DP	z valor	p valor	Estimativa	DP	z valor	p valor
SexoM	-0.067767	0.168428	-0.402	NS	0.248971	0.055130	4.516	0.001
Idade	-0.011937	0.002869	-4.160	0.001	-0.008076	0.002124	-3.802	0.001
S:I	0.008305	0.004190	1.982	0.05	-	-	-	-

AF, alta frequência; DP, desvio-padrão; S:I, interação sexo:idade; NS, não significativo.

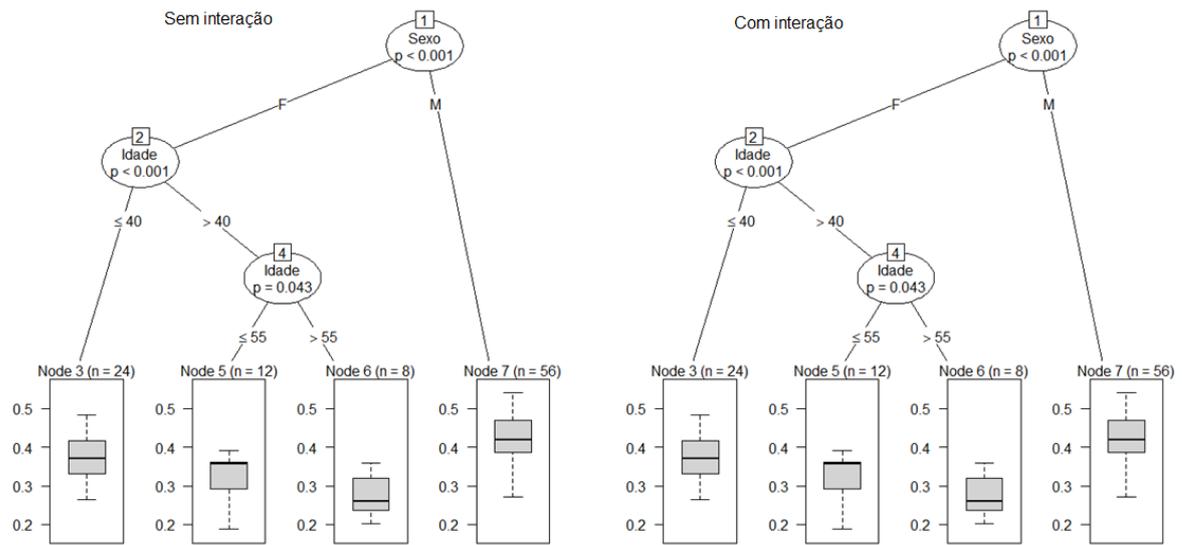


Figura 5. Árvores de decisão dos modelos com e sem interação para a variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$.

Na comparação dos modelos de regressão beta com e sem interação, observa-se uma discrepância em relação a significância estatística na associação do sexo com o desfecho, ainda que as árvores de classificação apresentem a mesma forma. No modelo de interação, embora a interação entre as variáveis independentes seja estatisticamente significativa, o sexo perde sua significância. A associação da idade e desfecho permanece com a mesma significância estatística em ambos os modelos. A tradução clínica deste comportamento, entretanto, não foi elucidada, mas é um ponto importante a se destacar para não manipulação dos resultados.

Em ambos os modelos, a estimativa demonstra que, conforme o aumento da idade, há uma diminuição na diferença entre o componente AF em repouso e na ASR, o que reflete em menor capacidade de modulação vagal em indivíduos mais velhos se comparado com os mais jovens. No modelo sem interação, observa-se também que o grupo masculino apresenta maior valor do desfecho, tendo predominância do tônus vagal. O Gráfico 2 esclarece essa associação das variáveis independentes e o desfecho, destacando-se também a maior velocidade de decréscimo com a idade no grupo feminino – enquanto o grupo masculino apresenta comportamento mais constante ao longo das faixas etárias.

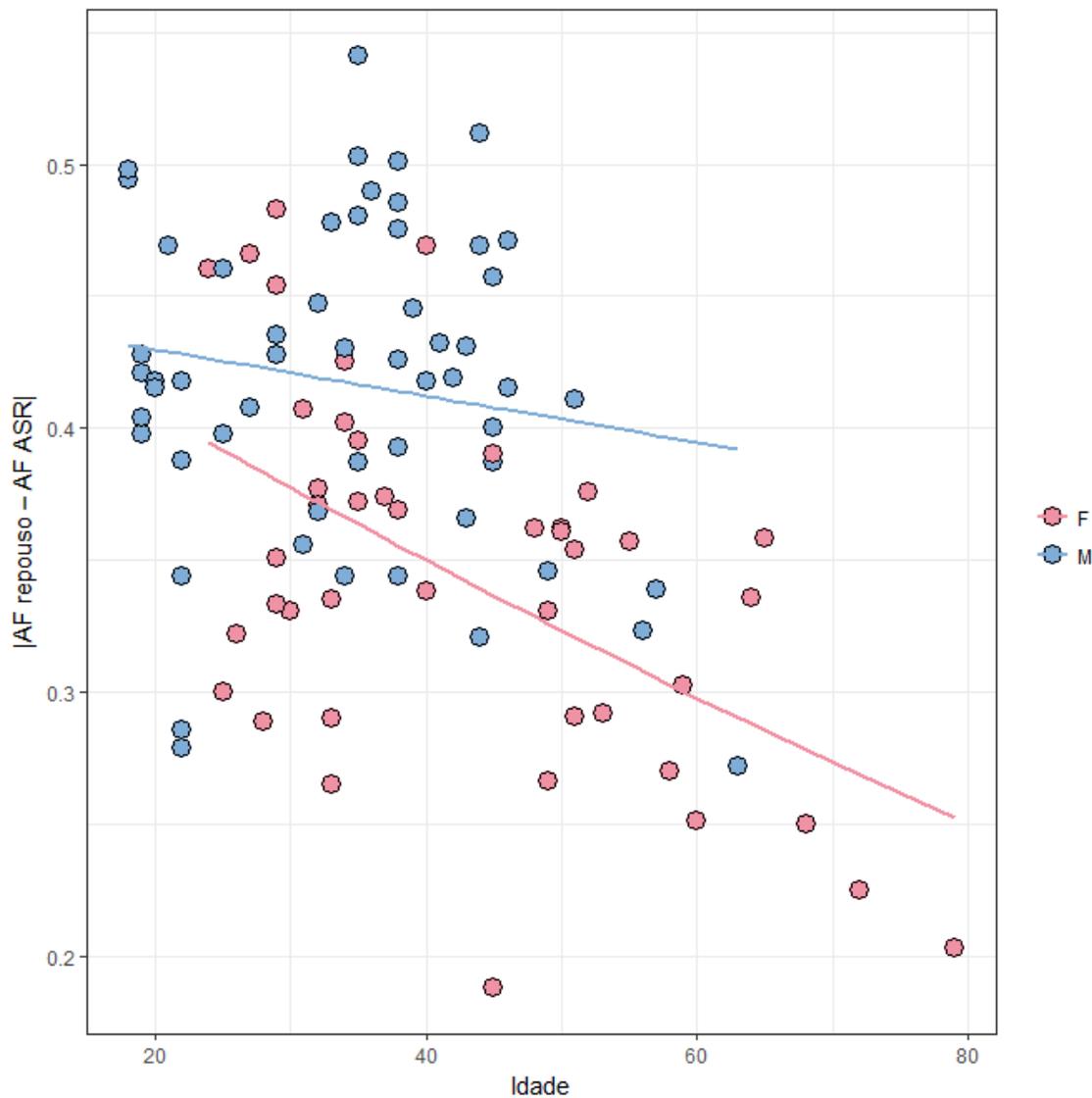


Gráfico 2. Gráfico de dispersão do comportamento da AF durante a M-ASR em ambos os sexos e por faixa etária.

No desfecho $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$ houve significância estatística para a interação entre as variáveis independentes. Na Tabela 2 observa-se que, no modelo com interação, o sexo novamente perde sua significância estatística, o que não ocorre no modelo sem interação. De maneira semelhante às outras análises, o grupo masculino apresenta maior diferença entre as variáveis do desfecho em relação às mulheres, o que pode refletir na melhor capacidade de modulação parassimpática, uma vez que este dado pode ser representativo da velocidade de retirada vagal durante a transição supina-sentado. A Figura 7 evidencia as árvores de decisão dos modelos com e sem interação como semelhantes.

Tabela 2. Comparação de coeficientes da regressão beta nos modelos com e sem interação na análise do comportamento da BF/AF durante o teste de inclinação.

	BF/AF repouso – BF/AF inclinação				BF/AF repouso – BF/AF inclinação			
	Com interação				Sem interação			
	Estimativa	DP	z valor	p valor	Estimativa	DP	z valor	p valor
SexoM	-0.281165	0.260271	-1.080	NS	0.219379	0.082666	2.654	0.01
Idade	0.030486	0.003884	7.849	0.001	0.035554	0.003062	11.611	0.001
S:I	0.012418	0.006096	2.037	0.05	-	-	-	-

BF/AF, razão baixa/alta frequência; DP, desvio-padrão; S:I, interação sexo:idade.

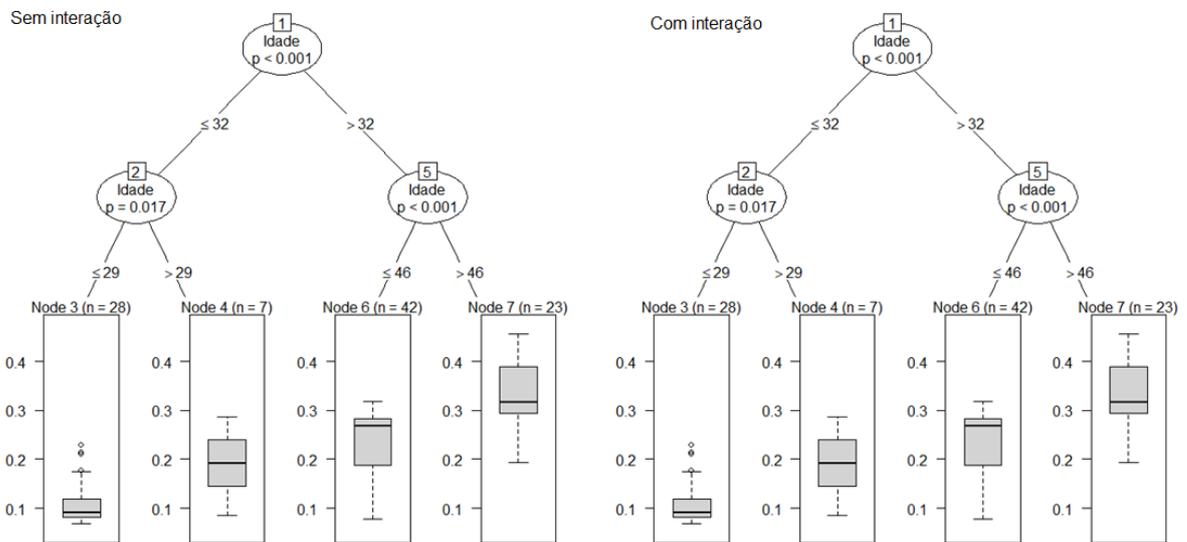


Figura 6. Árvores de decisão dos modelos com e sem interação para a variável |BF/AF repouso – BF/AF inclinação|.

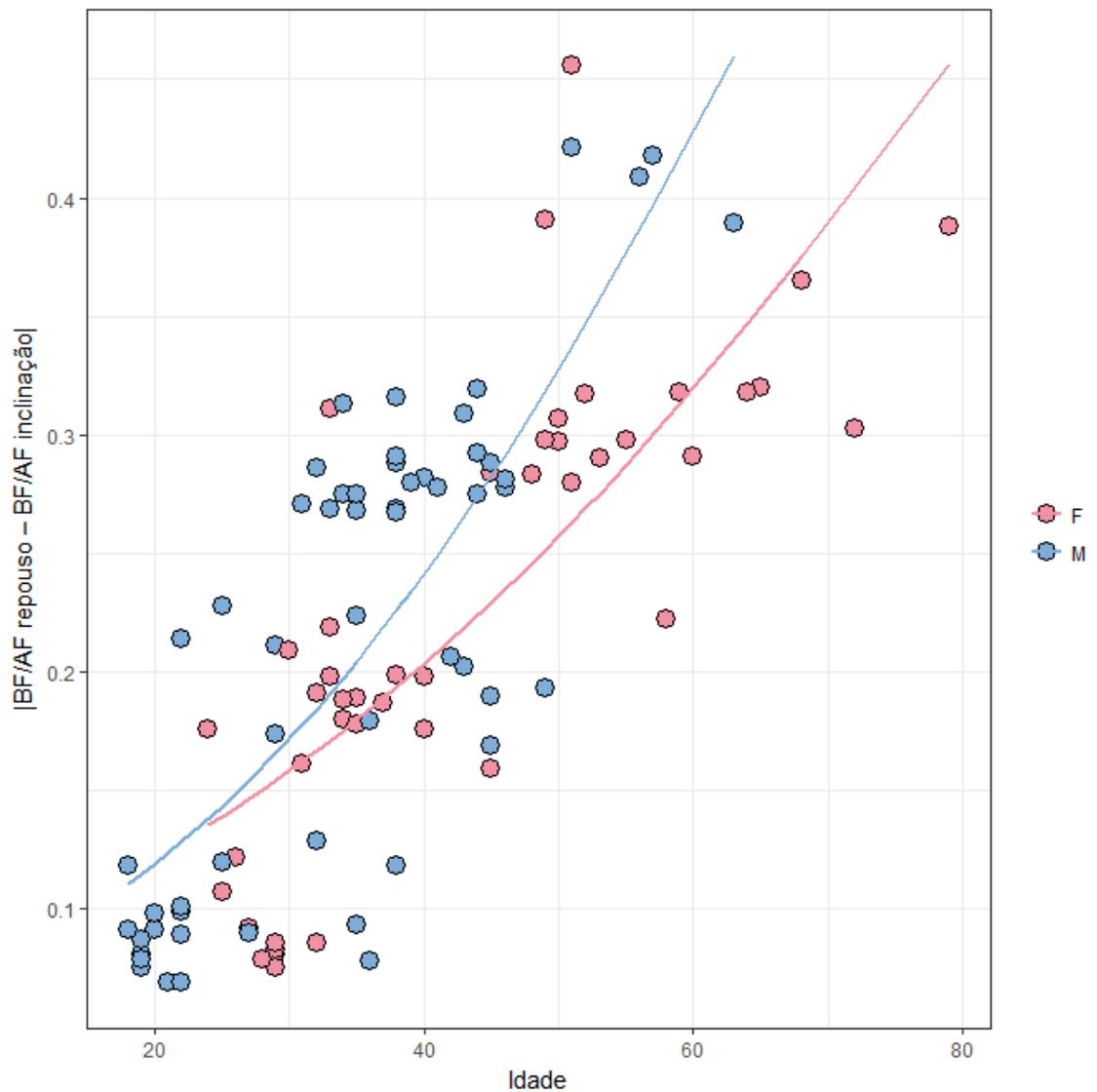


Gráfico 3. Gráfico de dispersão do comportamento da BF/AF durante o teste de inclinação em ambos os sexos e por faixa etária.

Após as análises do comportamento das variáveis dos testes autonômicos, observa-se que os homens apresentam melhor capacidade de modulação vagal do que as mulheres, sendo evidente em todos os desfechos, exceto $|AF \text{ repouso} - AF \text{ inclinação}|$, onde a variável sexo não foi significativa estatisticamente. A partir destes dados, surge o questionamento: nesta amostra, o grupo masculino também apresenta predominância vagal em repouso? O Gráfico 6 propõe-se a demonstrar esta questão.

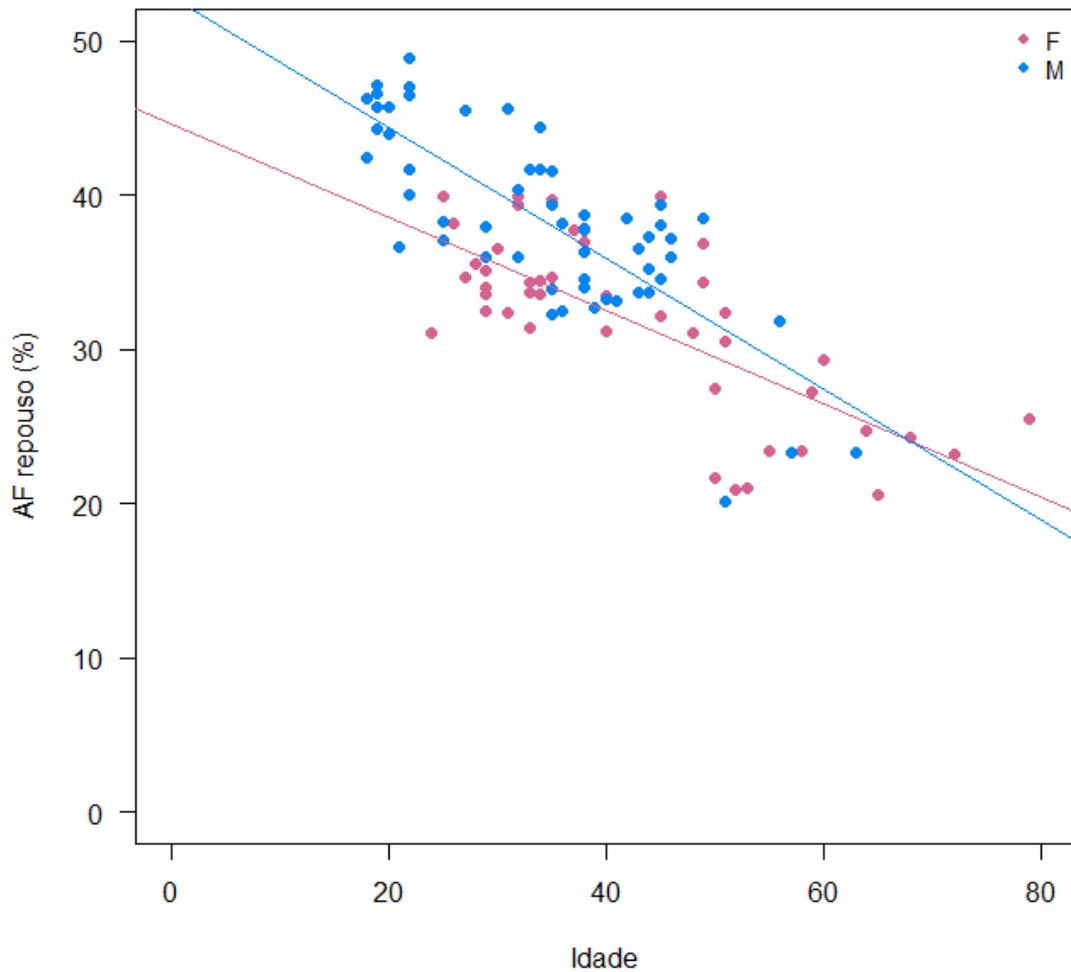


Gráfico 4. Gráfico de dispersão do comportamento da AF em repouso em ambos os sexos e por faixa etária.

Ao analisar apenas o componente AF em repouso, observa-se que há predominância parassimpática no grupo masculino em comparação com o feminino até faixa etária 65 anos. Curiosamente, após 65 anos, as mulheres demonstram predominância vagal em repouso. A velocidade de decréscimo da variável AF com a idade é mais acentuada em homens, enquanto as mulheres tendem a uma redução menor e constante.

8 DISCUSSÃO

No presente estudo foi evidenciado que, nesta amostra selecionada de indivíduos saudáveis com mesma capacidade funcional e prática regular de atividades físicas, os homens apresentaram maior capacidade de modulação vagal em comparação com as mulheres. Ainda, o envelhecimento promove diminuição da capacidade de modulação vagal de forma progressiva, coerente com o avanço da idade. A interpretação de ambos os resultados é derivado do aumento das variáveis $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ e $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$ em homens em relação a mulheres, bem como no decréscimo da variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ e aumento da $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$ com o envelhecimento. Ainda, o presente estudo sustenta a hipótese de que a presença de um desequilíbrio autonômico fisiológico é próprio da senescência.

Os resultados referentes a senescência estão alinhados com outros estudos envolvendo indivíduos saudáveis na condição de repouso (JENSEN-URSTAD et al., 1997; YERAGANI et al., 1997; ABHISHEKH et al., 2013; ZHANG et al., 2007; VOSS et al., 2013). Com as alterações estruturais e funcionais derivadas do próprio envelhecimento, há a diminuição da regulação autonômica global, o que promove desequilíbrio de ambos os ramos do SNA, conforme demonstrado na Figura 4. Um fator importante que contribui para a diminuição da capacidade de modulação desse sistema é o enfraquecimento da sinalização do eixo cérebro-coração, essencial para a manutenção da homeostase de todo o sistema (LAKATTA, 2015).

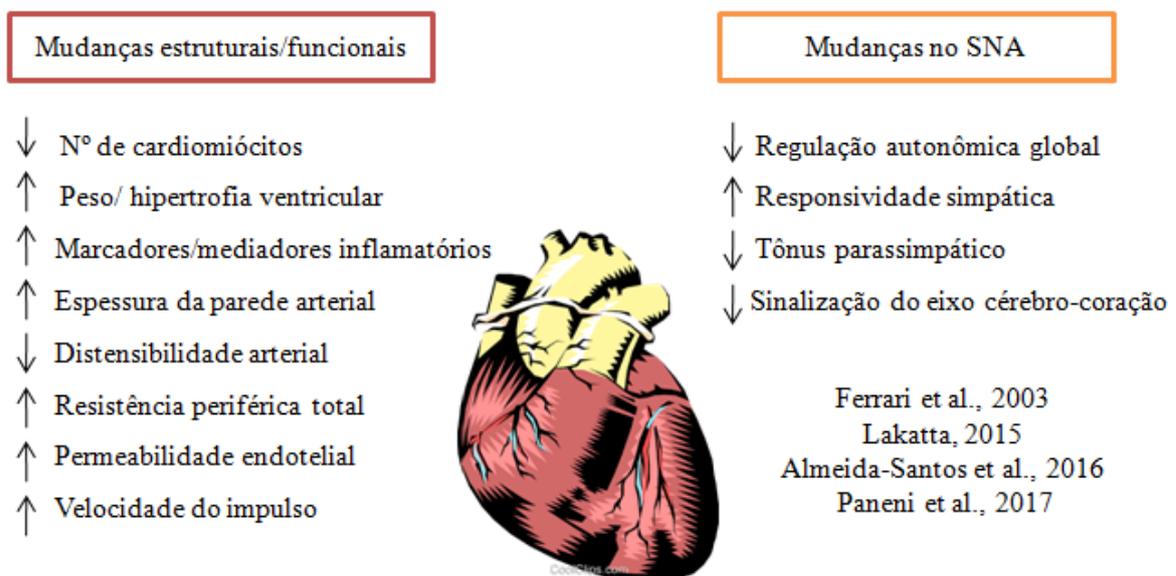


Figura 7. Mudanças estruturais e funcionais cardiovasculares e do sistema nervoso autônomo em decorrência do envelhecimento.

Neste estudo, o comprometimento autonômico com o avanço da idade foi evidenciado em ambas as variáveis. A velocidade de decréscimo da variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ com o aumento da idade é decorrente de maior comprometimento do ramo parassimpático pelas alterações fisiológicas estruturais aparentes no envelhecimento. A presença deste fenômeno em mulheres, entretanto, não pode ser explicada exclusivamente pelas alterações hormonais consistentes com a pré e pós-menopausa, uma vez que a taxa de decréscimo é rápida desde a faixa etária de 20-29 anos, onde essas repercussões hormonais não são encontradas. Da mesma forma, o comportamento da variável $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$ também demonstrou os efeitos da senescência no SNA. A interpretação do resultado de aumento entre a diferença da razão BF/AF do repouso para a inclinação pode ser voltada para a exacerbação do tônus e responsividade simpática com o processo de senescência. Assim, ao invés da diminuição da variável AF, há o aumento da BF.

Para a gerontologia, os achados deste estudo incluem uma discussão interessante acerca dos fatores de risco não-modificáveis para doenças cardiovasculares (DCV) e estilo de vida. As mudanças estruturais e funcionais, principalmente arteriais, relativas ao próprio envelhecimento estão associadas ao aparecimento das DCVs (PANENI et al., 2017). Entretanto, muito se discute se a mudança de hábitos e estilo de vida pode impactar na diminuição do risco cardiovascular dos idosos. Hu et al. (2017) realizou um estudo com dois objetivos principais: identificar a relação entre atividade física, uso de álcool e tabaco com atividade cardíaca de ambos os ramos do SNA durante seguimento de 2 anos; e se as mudanças no estilo de vida relacionam-se com alterações da atividade do SNA no período de 2 anos. Com 2618 participantes na *baseline* e 2010 participantes com *follow-up* de 2 anos, idade entre 18 e 65 anos, os autores identificaram que o aumento da atividade física, bem como de atividades esportivas estavam correlacionadas com a diminuição da FC, sendo consistente ao longo do seguimento. Não obstante, o aumento da realização de esportes apresentou maior efeito sobre a atividade do SNA em relação às atividades físicas habituais, o que pode indicar que a atividade mais vigorosa provocada pelo esporte exige maiores modulações do SNA. Da mesma forma, Tan et al. (2018) também endossa estes resultados ao defender que o declínio do controle autonômico cardíaco não é inevitável na população idosa, sendo dependente dos hábitos de vida e da saúde dessa população. Em nosso estudo, todavia, é demonstrado que a manutenção da mesma capacidade funcional em todos os estágios da vida, com a prática de atividades físicas regulares, não previne o declínio da regulação autonômica com a idade. Assim, embora a atividade física seja instrumento de prevenção das

DCVs, o presente estudo aponta para a presença de um desequilíbrio autonômico fisiológico e próprio da senescência.

Os efeitos do envelhecimento diferem entre homens e mulheres, conforme demonstrado nos resultados com o aumento da velocidade de decréscimo em mulheres, indicando maior comprometimento da regulação autonômica global no grupo feminino. Na variável $|AF \text{ repouso} - AF \text{ ASR}|$ os homens apresentaram redução lenta e pouco acentuada do tônus vagal em comparação com as mulheres. Já na variável $|BF/AF \text{ repouso} - BF/AF \text{ inclinação}|$ os homens apresentam maior rapidez na retirada vagal durante um estímulo fisiológico simpático em relação as mulheres.

Em estudos que incluem protocolos relacionados a ganho barorreflexo evidenciam maior ganho barorreflexo em homens se comparado a mulheres, enquanto estudos com alteração postural não identificaram diferença entre ambos os sexos (TANAKA et al., 2004; PATEL et al., 2016; REULECKE et al., 2016). Estes trabalhos sugerem que a avaliação do SNA na execução de testes autonômicos pode alterar os resultados na avaliação comparativa entre os sexos. Entretanto, esta hipótese não pode sustentar os resultados em repouso no presente estudo.

Nesta amostra, inclusive em repouso, os homens apresentam predominância parassimpática em relação as mulheres, o que não corrobora com os achados de outros estudos da mesma temática. Excepcionalmente, duas pesquisas concluíram os mesmos resultados. Saleem et al. (2002) avaliou 45 participantes (27 homens), com idade entre 29 e 80 anos, a partir do ECG 12 derivações em repouso no *Armed Forces Institute of Cardiology*, hospital militar e do governo paquistanês. Nas análises lineares da VFC, os autores identificaram significância estatística para SDNNi e BF, diminuídas em mulheres em relação aos homens. Embora sem significância estatística, a variável AF também apresentou atenuação em mulheres, o que em conjunto com os outros achados indicam diminuição da VFC global no grupo feminino. Devido ao local onde o estudo foi conduzido, é possível que parte da amostra seja composta também por militares, embora não tenha sido descrito na metodologia do estudo. De maneira semelhante, Almeida-Santos et al. (2016) recrutou 1743 participantes (616 homens), com idade entre 40 e 100 anos, independentes funcionalmente e com função cognitiva preservada, para estudo do comportamento da VFC em repouso. Esta pesquisa evidenciou que a regulação cardíaca autonômica global encontra-se reduzida em ambos os sexos com o envelhecimento. Na comparação entre os sexos, o sexo feminino apresenta diminuição da VFC global (SDNN, SDANN, SDNNi) em relação aos homens. Um resultado contrastante, entretanto, foi a presença da diminuição de índices parassimpáticos

(pNN50 e rMSSD) em homens na comparação com mulheres. Cabe ressaltar que cerca de 48% da amostra foi composta por indivíduos que praticavam atividade física regular ou esportes.

É possível que a seleção de uma faixa restrita da capacidade funcional possa ter influenciado os resultados desta pesquisa. Antelmi et al. (2004) já descreveu a influência da capacidade funcional sobre a VFC, indicando relação de proporcionalidade em que o aumento da capacidade funcional reflete no aumento da VFC, e vice-versa. Entretanto, não foram identificados estudos com a comparação intersexo e diferentes faixas de capacidade funcional para sustentar a hipótese. O IMC não apresentou influência no modelo estudado e, portanto, não deve estar relacionado aos achados.

Outros fatores confundidores que podem ter alguma expressão no presente estudo foram o uso de contraceptivos orais, período do ciclo menstrual e reposição hormonal no grupo feminino. Embora as retas apontem um declínio consistente em todas as faixas etárias para as mulheres, é possível que os três fatores somados possam ter influenciado negativamente o grupo feminino para um achado discrepante com a literatura científica atual.

Os pontos fortes do estudo incluem robustez estatística, metodologia diferenciada, grupo amostral seletivo e criação de novas variáveis. A proposta de novas variáveis para avaliar a modulação vagal, incluindo tanto retirada quanto retomada vagal na execução de testes autonômicos, pode ser uma análise mais fidedigna da regulação do SNA. Ao analisar a diferença entre a mesma variável na condição repouso e teste, intraindivíduo, é possível observar o comportamento do ganho/retirada vagal em estímulos fisiológicos sejam estes respiratórios ou de mudança postural. Além das novas variáveis, outro ponto forte do estudo é a presença de indivíduos saudáveis, com seletividade em relação tanto a faixa de IMC quanto de capacidade funcional e prática regular de atividade física, mas também na exclusão de quaisquer variáveis que poderiam impactar nos resultados obtidos. O controle para medicamentos também foi realizado, embora os contraceptivos orais não tenham sido averiguados nesta amostra. A aplicação dos testes autonômicos para avaliar a regulação e adaptabilidade do SNA em indivíduos saudáveis também pode ser admitida como um fator inédito, uma vez que não foram identificados na literatura científica estudos envolvendo o comportamento da VFC em indivíduos saudáveis em mudança postural, por exemplo. A aplicação dos testes autonômicos, além de um fator inédito, também contribui para a robustez do estudo, já que a avaliação intraindivíduo permite reduzir fatores confundidores próprios de uma análise interindivíduo. Por fim, a aplicação da regressão beta como modelo estatístico

também corrobora tanto para a robustez do trabalho quanto para possibilitar a análise da diferença entre as condições (repouso, ASR e inclinação).

9 LIMITAÇÕES

Informações a respeito do período do ciclo menstrual e reposição hormonal nas mulheres não foram coletadas. Entretanto, ao observar o comportamento consistente de decréscimo das variáveis ao longo do tempo no grupo de mulheres é possível que as alterações hormonais envolvendo ciclo menstrual e pós-menopausa não tenham interferência nos resultados. Estudos correlacionando as oscilações hormonais na comparação de homens e mulheres devem ser incentivados, a fim de elucidar esta questão.

Embora o grupo de homens e mulheres apresente um quantitativo semelhante, na divisão das faixas etárias há discrepância no número de homens e mulheres, especialmente nas caudas (< 20 anos e > 65 anos). A escolha da regressão beta como modelo de análise estatística, no entanto, atenuou os efeitos da diferença pelas linhas de ajuste.

10 CONCLUSÃO

Nesta amostra de indivíduos com mesma capacidade funcional (7a 8 MET) e prática regular de atividade física, a capacidade de modulação vagal é menor em mulheres do que em homens. O aumento da idade reflete na diminuição da capacidade de modulação vagal para ambos os sexos.

REFERÊNCIAS

- ABHISHEKH et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*, 27:259-264, 2013.
- ALMEIDA-SANTOS et al. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 63: 1-8, 2016.
- ALVES et al. Modulação autonômica e capacidade funcional em indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 1 e 2. *Journal of Human Growth and Development*, 22(3):321-327, 2012.
- ANTELMÍ et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *The American Journal of Cardiology*, vol.93, n1, 2004.
- AUBERT AE, SEPS B, BECKERS F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*, 33(12):889-919, 2003.
- BAI et al. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297, 2009.
- BENCHIMOL-BARBOSA. Análise dos potenciais tardios da ativação ventricular baseada no histograma de intervalos RR modais. Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, 1997.
- BERNARROCH, E. The central autonomic network: functional organization dysfunction and perspective. *Mayo Clinic. Proc*, v68, n10, 1993.
- BERNE RM, LEVY MN Regulação do Batimento Cardíaco, In: Fisiologia, Ed. Elsevier, Rio
- BERNTSON, G. G., CACIOPPO, J. T., & QUIGLEY, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30, 183–196.
- BRAR et al. Effect of different phases of menstrual cycle on heart rate variability (HRV). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v9(10), 2015.
- CAETANO, J.; DELGADO, A. J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med*. 2015.
- CALABRESE et al. Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, v. 279, R 2208 - R 2213, 2000.
- CARVALHO, NCS. Comparação de métodos para classificação da arritmia sinusal respiratória durante a ventilação mecânica por pressão positiva. 2008. 75 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

- CRAFT, N.; SCHWART, JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol*, 268, 37, 1995.
- CRIBARI-NETO, F; ZEILEIS, A. Beta Regression. *J Statistical Software*. 2010; 34:1-24.
- DANTAS et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the brazilian longitudinal study of adult health – ELSA – Brasil study. *Psychophysiology*, 2017.
- DRAGHICI & TAYLOR. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*, 35:22, 2016.
- DUTRA et al. Cardiac autonomic modulation is determined by gender and is independent of aerobic physical capacity in healthy subjects. *PLOS ONE*, v8, 10, 2013.
- FERRARI et al. Invited review: Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol*, 95: 2591-2597, 2003.
- FERRARI, A.U. Modifications of the cardiovascular system with aging. *The American Journal of Geriatric Cardiology*, v11, n1, 2002.
- FERRARI, SLP; CRIBARI-NETO, F. Beta-Regression for modelling rates and proportions. *J Appl Statistic*. 2004; 31: 799-815.
- HAYANO et al. "Respiratory sinus arrhythmia. a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency". *Circulation*, v. 94, n. 4, pp. 842-847, 1996.
- HAYANO et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt2):H33-40.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
- HU et al. Influences of lifestyle factors on cardiac autonomic nervous system activity over time, *Preventive Medicine*, 2016.
- JAH, ACHARYA & NEPAL. Autonomic influence on heart rate for deep breathing and Valsalva maneuver in healthy subjects. *J Nepal Med Assoc*, 56 (211), 2018.
- JENSEN-URSTAD et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand*. 1997; 160:235–241.
- KAWAGUCHI et al. Caracterização da variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo em indivíduos sedentários e atletas do sexo masculino. *Rev Bras Med Esporte*, 13(4), 2007.
- KOENIG, J; THAYER, JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016.

- KOLLAI, M.; KOIZUMI, K.. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. *J Auton Nerv Syst, Proc Natl Acad Sc.*, 2116–2120,1979.
- LABORDE, S; MOSLEY, E; THAYER, JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – Recommendations for experiment planning, data analysis and data report. *Fron Psychol*, 2017.
- LAITINEN et al. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol* 96, 2333-2340, 2004.
- LAKATTA, EG. So! What’s aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol Cell Cardiol*, 2015.
- LINDQVIST, A. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. *Acta Physiol Scand Suppl.*, 1990.
- LIU et al. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285, 2003.
- LOPES et al. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Neurocienc*, 21(4):600-603, 2013.
- MALIK et al. The purpose of heart rate variability measurements. *Clinic Autom Res*, Editorial, 2017.
- MARÃES et al. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de valsalva com o incremento da idade. *Rev Bras Fisioter.*, 8(2): 97-103, 2004.
- MARTINELLI, FS. Respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica as manobras postural passiva e de Valsalva, em indivíduos sedentários e atletas corredores de longa distância. 1996. 188 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1996.
- MERCURO et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol*. 2000; 85(6): 787-9.
- MOODITHAYA et al. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009; 53: 227–234.
- NEVES, et al. Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia idade e mulheres na pós-menopausa. *Rev. bras. fisioter.*, v.10, n4, 2006.
- PANDIT, MALIK & KOJU. Effect of Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver on heart rate and blood pressure in young healthy male volunteers. *Nepal Med Coll J*, 18 (1-2):68-70, 2016.

- PANENI et al. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels, *JACC*, 69:15, 2017.
- PATEL et al. Effect of postural changes on cardiovascular parameters across gender. *Medicine*, 95-28, 2016.
- PEÑA, CMM. Disautonomia nos diferentes grupos de risco de morte (Escore de Rassi) em pacientes com cardiopatia chagásica. 2017. 95 f. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.
- PIKKUJAMSA et al. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: H1400–1406.
- RAHMAN et al. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Autom Res*, 21:133-141, 2011.
- RAMALHO et al. Gender differences in heart rate variability among individuals undergoing regular resistance training. *SQU Medical Journal*, v17, 2, 2017.
- REARDON, M. Changes in heart rate variability with age. *PACE*, v19, Part II, 1996.
- REULECKE et al. Men and women should be separately investigated in studies of orthostatic challenge due to different gender-related dynamics of autonomic response. *Physiol Meas*, 37, 314, 2016.
- ROQUE, J. M. A. A Variabilidade da Frequência Cardíaca. Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física - Universidade de Coimbra, p. 1–32, 2009.
- ROWELL, LB. Adjustments to upright posture and blood loss. In: *Human circulation: regulation during physical stress*. New York : Oxford, 1986. p.137-171.
- SALEEM et al. Gender differences of heart rate variability in healthy volunteers. *J Pak Med Assoc*, 62(5), 2012.
- SASANO et al. Direct effect of PaCO₂ on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v 28, H973–H976, 2002.
- ŠLACHTA et al. Age and spectral analysis of heart rate variability, *Acta Univ Palacki. Olomuc*, vol.32, n1, 2002
- SOUSA et al. Análise das variáveis hemodinâmicas no posicionamento gravitacional. *Fisioter. Mov.*, v25, n4, 2012.
- TADA et al. The impact of menstrual cycle phases on cardiac autonomic nervous system activity: an observational study considering lifestyle (diet, physical activity and sleep) among female college students. *J Nutr Sci Vimanil*, v63, 2017.
- TAN et al. Heart rate variability as a marker of healthy ageing. *International Journal of Cardiology*, 2018.

- TANAKA et al. Gender differences in baroreflex response and heart rate variability in anaesthetized humans. *British Journal of Anaesthesia*, v96, n6, 831-5, 2004.
- TENAN et al. Changes in resting heart rate variability across the menstrual cycle, *Psychophysiology*, v51, 2014.
- THAYER, J. F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 36, n. 2, p. 747–756, 2012.
- VALLEJO et al. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability. *Clin Autom Res*, 15:292-298, 2005.
- VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.
- VOSS et al. Influence of age and gender on complexity measures for short term heart rate variability analysis in healthy subjects. *IEEE*, v3, n7, 2013.
- VOSS et al. Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0118308.
- WOO et al. Gender plays significant role in short-term heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2015.
- YAZAR, S.; YAZICI, M. Impact of menstrual cycle on cardiac autonomic function assessed by heart rate variability and heart rate recovery. *Med Princ Pract*; 25:374-377, 2016.
- YERAGANI et al. Effect of age on long-term heart rate variability, *Cardiovascular Research*, 35, 35-42, 1997.
- YILDIRIR et al. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability, *A.N.E.*, vol 7, n1, 2002.
- YUKISHITA et al. Age and Sex-Dependent Alterations in Heart Rate Variability Profiling the Characteristics of Men and Women in Their 30s. *Anti-Aging Medicine*, 7: 94–99, 2010.
- ZHANG, J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, v30, n5, 2007.