



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

MARCOS ANTONIO ALMEIDA SANTOS

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA E VARIABILIDADE DE
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ADULTOS E IDOSOS
MEDIANTE ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL**

ARACAJU

2014

MARCOS ANTONIO ALMEIDA SANTOS

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA E VARIABILIDADE
DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ADULTOS E
IDOSOS MEDIANTE ELETROCARDIOGRAFIA
AMBULATORIAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

ARACAJU

2014

Ficha catalográfica

Santos, Marcos Antonio Almeida

S237r Modulação Autonômica e Variabilidade de Frequência Cardíaca em
Adultos e Idosos Mediante Eletrocardiografia Ambulatorial.- Aracaju, 2014.
166 f.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde – Universidade Federal de
Sergipe, Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, Núcleo de
Pós-graduação e Pesquisa em Medicina.

1. Eletrocardiografia ambulatorial
2. Frequência cardíaca
3. Sistema nervoso autônomo
4. Saúde do idoso. I. Título

CDU 616.1: 616.71: 613.8: 613.9

MARCOS ANTONIO ALMEIDA SANTOS

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA E VARIABILIDADE
DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ADULTOS E
IDOSOS MEDIANTE ELETROCARDIOGRAFIA
AMBULATORIAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em
Ciências da Saúde.

Aprovada em: 23/05/2014

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

1º Examinador: Prof. Dr. José Antonio Marin-Neto

2º Examinador: Prof. Dr. Francisco Prado Reis

3º Examinador: Prof. Dr. José Augusto Barreto Filho

4º Examinador: Profa. Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira

Suplentes:

Prof. Dr. Miburge Bolivar Gois Junior

Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes

PARECER

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho
a todos aqueles que,
de uma forma ou de outra,
encontraram na carreira docente
e na obtenção de graus acadêmicos
a possibilidade de impulsionar melhorias
no ensino e na pesquisa,
e não o alcance,
por mera vaidade,
de mais um título.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Luiz e Cleodice, minha esposa Jaqueline, e meus filhos Gabriel e Lucas. Novamente, vocês foram muito compreensivos quanto à minha ausência. Outros menos longânimes, talvez, não teriam me perdoado.

Ao Professor Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa, excepcional em diversos campos de atuação: palavras me faltam para dizer o quanto lhe devo agradecimentos. Enfim, reconheço que sou, de fato, um privilegiado. Não são muitos os doutorandos que, além de possuir profunda admiração pelo seu orientador, têm a felicidade de apreender conhecimentos e desenvolver habilidades enquanto compartilham sólida relação de amizade. Sem dúvida, é algo que extrapola os limites da vida acadêmica, e o prazeroso trabalho conjunto tem sido prova disso.

À Clínica e Hospital São Lucas, em especial ao superintendente Paulo Barreto e ao então diretor clínico, José Fábio Santos Leopoldino, pela autorização da coleta de dados naquela instituição.

Ao Professor Dr. Francisco Prado Reis que, com sabedoria e persistência, não poupou esforços para introduzir-me no âmbito da docência e da pesquisa clínica.

A todos os que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a produção deste trabalho: funcionários, docentes, profissionais da saúde, discentes e, acima de tudo, aos pacientes que, voluntariamente, aceitaram participar da pesquisa.

EPÍGRAFE

“Quem quer que tenha praticado
com êxito a composição literária sabe bem que,
quando o assunto foi longamente estudado,
todos os documentos recolhidos,
todas as notas tomadas,
é preciso, para abordar o próprio trabalho de composição,
alguma coisa mais,
um esforço, frequentemente penoso,
para se colocar de uma vez no próprio coração do assunto
e para ir buscar tão profundamente quanto possível um impulso pelo qual,
depois, basta deixar-se levar.
Este impulso, uma vez recebido,
lança o espírito num caminho em que ele reencontra todas as informações
que havia recolhido e outros detalhes ainda;
este impulso se desenvolve,
se analisa a si mesmo em termos cuja enumeração prosseguiria infinitamente;
quanto mais longe se vai, mais se descobre;
jamais chegaremos a dizer tudo.
Entretanto, se nos voltamos bruscamente
para o impulso que sentimos atrás de nós para apreendê-lo,
ele escapa;
pois não era uma coisa, mas uma incitação ao movimento
e, se bem que podendo tornar-se indefinidamente extenso,
é a própria simplicidade”.

Henri Bergson (1859-1941)

RESUMO

Modulação autonômica e variabilidade de frequência cardíaca em adultos e idosos mediante eletrocardiografia ambulatorial. Marcos Antonio Almeida Santos. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe; 2014.

Fundamento: Um grande obstáculo na investigação de enfermidades cardiovasculares geriátricas reside em estabelecer padrões de normalidade durante a senescência. Discute-se muito, portanto, acerca dos valores de referência nesse grupo populacional. Há escassez de pesquisas acerca dos padrões de Frequência Cardíaca Média (FCM), Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC) e regulação autonômica durante o processo de envelhecimento.

Objetivos: Identificar padrões de distribuição de FCM e VFC no domínio do tempo, mediante Holter ambulatorial de 24 horas, em adultos e idosos funcional e cognitivamente ativos. A VFC foi interpretada em termos de modulação autonômica global (MAG) via SDNN, SDANN e SDNNIDX, e fluxo parassimpático (FP) via rMSSD e pNN50, **Métodos:** Avaliou-se o impacto da idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e três comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID). Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva e consecutiva, e estratégia de arrolamento “all comers”. **Resultados:** A amostra de 1743 indivíduos, com idade variando entre 40 e 100 anos, foi dividida em cinco grupos etários: 40 – 49; 50 – 59; 60 – 69; 70 – 79; ≥ 80 anos. Regressão linear, modelo linear generalizado e diversas formas de análises de variância foram empregados na avaliação estatística. A FCM apresentou decréscimo com a idade ($p < 0,001$) e a FCM de mulheres foi mais elevada em todos os estratos etários ($p < 0,001$). Não obstante a significância estatística, a relevância, mensurada pelos coeficientes e d de Cohen (0,31), é de pequena monta. O IMC e as comorbidades não se associaram aos valores de FCM. Quanto à VFC, ocorreu redução linear da SDNN, SDANN e SDNNIDX com a idade ($p < 0,001$), principalmente em mulheres ($p < 0,001$), e curva em U para o rMSSD e pNN50, com decréscimo até a sexta década e incremento em diante. DMNID se associou a redução de todos os parâmetros de VFC ($p < 0,001$). Dislipidemia e HAS não apresentaram valores significativos. O IMC esteve associado a menor MAG. **Conclusão:** A FCM decresceu com a idade em ambos os gêneros, apresentando valores menores no gênero masculino em todas as faixas etárias. A diferença, embora estatisticamente significativa, é de pequena magnitude. HAS, dislipidemia e DMNID não influenciaram significativamente nos padrões de FCM. Os achados de VFC apontam para redução da MAG com a idade. O fluxo parassimpático reduziu até a sexta década, passando então a aumentar com o avanço posterior de idade (padrão em U). O gênero feminino apresentou menor MAG e maior FP. Houve associação entre DMNID e menores valores de MAG e FP. Dislipidemia e HAS não tiveram associação com parâmetros de VFC. Considerando que a MAG diminuiu com a idade (ao contrário do padrão em U para o FP), os achados sugerem que isso se deva a elevação progressiva do balanço autonômico a favor do simpático durante o processo de envelhecimento. Uma maior FCM em mulheres, aliada a menores valores de fluxo global, também sugerem predomínio do fluxo simpático nesse gênero.

Descritores: eletrocardiografia ambulatorial; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; saúde do idoso.

ABSTRACT

Autonomic modulation and heart rate variability in adults and in the elderly under ambulatory electrocardiography. Marcos Antonio Almeida Santos. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe; 2014.

Background: A major obstacle in the investigation of geriatric cardiovascular diseases lies in establishing normal ranges for the senescence. On account of this, there is much debate about the standards of normality for this population group. There have been few researches on the patterns of Mean Heart Rate (MHR), Heart Rate Variability (HRV) and autonomic regulation during the aging process. Objectives: To identify distribution patterns of the MHR and HRV in time domain employing 24-hour ambulatory Holter in adults and in the elderly considered active from a functional point of view and without evidence of cognitive impairment. The VFC was interpreted as global autonomic modulation (GAM) via SDNN, SDANN and SDNNIDX, as well as parasympathetic outflow (PF) via MSSD and pNN50. **Methods:** We assessed the impact of age, gender, body mass index (BMI) and three comorbidities: systemic arterial hypertension (SAH), dyslipidemia and non-insulin dependent diabetes (NIDD). It is a cross-sectional study, with prospectively and consecutively collected data, and an "all comers" enrollment. **Results:** A sample of 1743 subjects (aged 40-100 years) was divided into 5 age groups: 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥ 80 years. Regression analysis, generalized linear model and several analyses of variance were employed in the statistical evaluation. The MHR decreased with age ($p < 0.001$), and females' MHR was higher in all age groups ($p < 0.001$). In spite of the statistical significance, it displayed a minor relevance after the coefficients and Cohen's d (0.31) were estimated. The BMI and the comorbidities did not present association with the MHR. Regarding HRV, there was a linear decrease in SDNN, SDANN and SDNNIDX with age ($p < 0,001$), mostly in women ($p < 0,001$), whereas rMSSD and pNN50 presented a U shaped curve, decreasing up to the sixth decade and then going upwards with further ageing. NIDD had association with lower values of all parameters of HRV ($p < 0,001$). Dyslipidemia and SAH did not present statistical significance. BMI was associated with a lower GAM. **Conclusion:** the MHR decreased with ageing, and males tended to present a lower MHR in all age groups. The difference, however, was of slight magnitude. SAH, dyslipidemia and NIDD were not associated with the patterns of MHR. The HRV findings point to a general decrease in GAM with ageing. The PF decreased with age up to the 6th decade and then started to increase (U-shape pattern). Females presented a lesser GAM and a higher PF. There was association between NIDD and lower values of GAM as well as PF. Dyslipidemia and SAH had no association with the parameters of HRV. Since the GAM decreased linearly with age (contrary to the U-shaped pattern of PF), our findings suggest that it may be due to a balance in favor of the sympathetic outflow throughout the ageing process. In women, a higher MHR on a par with a lower GAM suggest a predominance of the sympathetic outflow in this gender.

Keywords: ambulatory electrocardiography; heart rate; autonomic nervous system; health of the elderly.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização clínica da amostra de acordo com os grupos etários.	52
Tabela 2	Valores de Frequência Cardíaca Média (FCM) e Intervalos de Confiança (IC) de acordo com o gênero, a faixa etária e a associação entre gênero e faixa etária.	53
Tabela 3	Testes paramétricos e não paramétricos para comparações de médias de FCM entre duas amostras independentes, segundo o gênero e os agravos.	55
Tabela 4	Correlação bivariada, bisserial por ponto e parcial para Frequência Cardíaca Média (FCM) versus idade, gênero, agravo, fração de ejeção (FE) e índice de massa corporal (IMC).	55
Tabela 5	Testes paramétricos e não paramétricos para comparações entre médias de Frequência Cardíaca Média dos cinco grupos etários, estatística F e H com graus de liberdade (gl) e avaliação post hoc para subgrupos.	57
Tabela 6	Estimativas de regressão linear para Frequência Cardíaca Média, mediante modelos do tipo simples, com múltiplas variáveis, e modelos hierárquicos.	58
Tabela 7	Padrões de distribuição amostral das variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo em traçados de Holter de 24 horas.	60
Tabela 8	Valores de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo e desvios padrão (DP) para traçados longos, de acordo com o gênero, a faixa etária e a associação entre gênero e faixa etária.	63
Tabela 9	Estimativa de coeficientes de regressão mediante modelo linear generalizado para as variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo em registros de longa duração.	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	População do município de Aracaju (Censo 2010). Fonte: IBGE (2014).	22
Figura 2	População de Aracaju com idade ≥ 60 anos (Censo 2010). Fonte: IBGE (2014).	23
Figura 3	Esquema de regulação autonômica, envolvendo as vias simpática e parassimpática.	30
Figura 4	Representação das variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca e sua relação com os fluxos autonômicos.	34
Figura 5	Procedimentos. (A) Instalação de eletrodos, cabo e gravador. (B) Orientações ao paciente.	45
Figura 6	Equipamentos. (A) Gravador de Holter, cabos, eletrodos e capa protetora. (B) Sistema de transferência, análise de dados e realização do laudo.	46
Figura 7	Diagrama de fluxo de seleção amostral.	50
Figura 8	Distribuição por faixa etária e gênero dos idosos incluídos na presente pesquisa.	51
Figura 9	Boxplots (“caixas e bigodes”) com distribuição dos valores de Frequência Cardíaca Média para gênero e grupo etário.	54
Figura 10	Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para Frequência Cardíaca Média, de acordo com grupo etário e gênero.	56
Figura 11	Padrão de distribuição de variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50).	61
Figura 12	Padrão de distribuição de variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50) após transformação logarítmica.	62
Figura 13	Gráficos de distribuição dos valores de Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50) de acordo com a faixa etária e o gênero.	64

- Figura 14** Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50 logaritmicamente transformados, de acordo com o grupo etário e o gênero **67**
- Figura 15** Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para SDNN e rMSSD logaritmicamente transformados, de acordo com o grupo etário, gênero e diabetes. **68**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise de variância.

BLSA – Baltimore Longitudinal Study on Ageing.

BPM – Batimentos por minuto.

CARLA – Cardiovascular Disease, Living and Ageing.

CHS – Copenhagen Holter Study.

DMNID – Diabetes mellitus não insulino dependente.

FA – Fibrilação atrial.

FCM – Frequência cardíaca média.

FCI – Frequência cardíaca intrínseca.

FHS – Framingham Heart Study.

GLM – Modelo linear generalizado (generalized linear model).

HAS – Hipertensão arterial sistêmica.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IMC – Índice de massa corporal.

IVAE – Índice de volume de átrio esquerdo.

MANCOVA – Análise multivariada de variância e covariância.

MHR – Mean heart rate.

MS – Milésimos de segundo (milissegundos).

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PRICE – Pivotal research in cardiology in the elderly.

pNN50 (%) – Porcentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração > 50 ms.

rMSSD (ms) – Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos normais adjacentes.

SAPALDIA: Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults.

SDNN (ms): Desvio padrão de todos os intervalos normais.

SDANN (ms): Desvio padrão das médias dos intervalos normais a cada 5 minutos.

SDNNIDX (ms): Média do desvio padrão dos intervalos normais a cada 5 minutos.

VFC: Variabilidade de frequência cardíaca.

VIF – Variance Inflation Factor (Fator de Inflação da Variância).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. Uma Perspectiva Epidemiológica do Envelhecimento.	20
2.2. O Geronte e o Coração.	23
2.3. Frequência Cardíaca Média e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Adultos e Idosos	29
3 OBJETIVOS	40
3.1. Objetivo Primário	40
3.2. Objetivos Secundários	40
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	41
4.1. Delineamento do Estudo	41
4.2. Tamanho da Amostra	41
4.3. Local da Pesquisa	41
4.4. Principais Variáveis Avaliadas (Descrição e Classificação)	42
4.5. Elegibilidade	43
4.6. Procedimentos	44
4.7. Análise Estatística	46
4.8. Etapas da Pesquisa	48
4.9. Aspectos Éticos	49
4.9.1. Sustentabilidade da Pesquisa	49
4.9.2. Critérios para a Suspensão da Pesquisa	49
5 RESULTADOS	50
5.1. Referentes à Frequência Cardíaca Média	50
5.2. Referentes à Variabilidade de Frequência Cardíaca	59
6 DISCUSSÃO	71
6.1. Relativa à Frequência Cardíaca Média	71
6.2. Relativa à Variabilidade de Frequência Cardíaca	75
6.3 Limitações	85
7 CONCLUSÃO GERAL	87
7.1. Para a Frequência Cardíaca Média	87
7.2. Para a Variabilidade de Frequência Cardíaca	87

REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE A – ARTIGO 1 (PUBLICADO) : ENVELHECER ALTERA RELEVANTEMENTE A FREQUÊNCIA CARDÍACA MÉDIA? (“DOES THE AGING PROCESS SIGNIFICANTLY MODIFY THE MEAN HEART RATE?”)	103
APÊNDICE B – ARTIGO 2 (PUBLICADO): COMPARAÇÃO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO VAGAL AUTONÔMICA (COMPARISON OF ASSESSMENT METHODS OF CARDIAC VAGAL MODULATION)	114
APÊNDICE C – ARTIGO 3 (PUBLICADO): VALOR PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ANÁLISE DO REGISTRO SOLAR. RESUMO DE TRABALHO PREMIADO	119
APÊNDICE D – ARTIGO 4 (ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO): ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO E PREDIÇÃO DE EVENTOS EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REGISTRO SOLAR (LEFT ATRIAL VOLUME INDEX AND PREDICTION OF EVENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME: SOLAR REGISTRY)	123
ANEXO A – FOLHA DE ROSTO	144
ANEXO B – CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA	146
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	148
ANEXO D – TERMO DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA	150
ANEXO E – FORMULÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO	152
ANEXO F – PLANILHA RESUMIDA, CONTENDO AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS	155
ANEXO G – PADRÃO DE LAUDO DE HOLTER DE 24 HORAS COM VFC	157
ANEXO H – COMPROVANTE DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO (ARTIGO 4)	165

I. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida tem levado ao crescimento do contingente populacional acima de 60 anos. O fato tem sido recentemente um dos principais alvos de análise das políticas públicas em saúde, em vista da demanda de uma série de medidas terapêuticas, diagnósticas e preventivas, as quais, por sua vez, no presente, proporcionam grande impacto orçamentário, com tendência de crescimento no futuro.

Faz-se necessário, cada vez mais, conhecer as questões ligadas ao envelhecimento. De fato, “saber quantificar ou medir a ocorrência de um fenômeno adequadamente consiste em uma habilidade fundamental para o estudo de um determinado problema, agravo, ou condição de saúde” (DUQUIA; BASTOS, 2007). A percepção dessa carência tem-se acentuado neste princípio do século XXI. A recente preocupação de pesquisadores no que diz respeito a esse tema decorre da necessidade de suprir essa preocupante “falta de conhecimento” (PAPALEO NETO, 2007). Um dos maiores obstáculos na avaliação de idosos, portanto, consiste em determinar parâmetros de normalidade numa população exposta a diversas comorbidades, cuja prevalência está sujeita a variações regionais, embora ascenda em proporção direta com o avanço da idade (GUPTA et al., 2002).

Ao se coletarem, analisarem e interpretarem dados que levam a um maior entendimento desse espectro do fenômeno do envelhecimento em humanos, adequa-se a abordagem propedêutica, resultante do aperfeiçoamento dos critérios de avaliação diagnóstica, podendo no futuro auxiliar na feitura de uma normatização particularizada, permitir racionalização da terapêutica, ampliar sobrevida e melhorar qualidade de vida. A formulação adequada de estratégias populacionais de promoção de saúde cardiovascular em idosos depende em grande parte da aquisição desse tipo de conhecimento (PUZZI et al., 2013).

Entretanto, existem obstáculos para se determinarem padrões de normalidade nesse tipo específico de população. Um deles é a difícil separação entre “senescência” – que significa o resultado das alterações do envelhecimento *per se* – e “senilidade” – caracterizada pela presença de agravos. O exato limite entre esses dois estados é impreciso, havendo frequentemente zonas de transição. Em decorrência dessas dificuldades, costuma-se aplicar na população de idosos os mesmos critérios de normalidade encontrados nos demais adultos. Quando comparada à população de adultos saudáveis, a medida ou delimitação desses padrões não têm merecido a devida compreensão de ocorrência no subgrupo de gerontes. Gerontes são muitas vezes mero apêndice em grandes estudos, cujo delineamento originalmente se destina

a indivíduos com menor idade, ainda em plena capacidade produtiva. Não raro, extrapolam-se dados e, nem sempre condutas prescritas para adultos jovens possuem igual eficácia em pessoas senis (DEVLIN, 2010).

Independente da doença de base, o avançar da idade apresenta-se como um significativo fator a contribuir para a produção de alterações eletroanatômicas e funcionais capazes de interferir no ritmo cardíaco (TUAM, 2010).

Existem diversas particularidades da senescência cardiovascular, que vão desde a diminuição da complacência do ventrículo esquerdo devido ao acúmulo de colágeno e fibrose até a alteração no sistema de condução, com redução das células marcapasso e infiltração gordurosa, levando à perda de fibras especializadas e depressão intrínseca do automatismo sinusal (KUMAR et al., 2012; MENDES et al, 2008; VALENTINI; PARATI, 2009). Alterações dinâmicas no âmbito histoquímico e imunohistoquímico durante o processo de envelhecimento estão também associadas a reações autonômicas envolvidas na redução da frequência cardíaca em idosos (CHOW et al., 2001; FOLKOW; SVANBORG, 1993), com implicações no plano diagnóstico e no “manejo terapêutico em cardiogeriatría” (SOCERJ, 2004).

Pouca é a produção científica que objetiva mensurar o tamanho do efeito e a relevância da FCM ao Holter com o avançar da idade. Em recente busca na base de dados do Medline e do Embase para publicações a partir de 2005, tendo como palavras-chave “mean heart rate” e “ageing” ou “elderly”, apenas um artigo abordou a questão, se bem que indiretamente devido ao delineamento, ainda assim em amostra reduzida e população específica (TASAKI et al., 2006).

Adicionalmente, é sabido que a avaliação da VFC permite quantificar de maneira dinâmica e com razoável precisão as flutuações envolvendo o sistema simpático e parassimpático, sendo por isso um relevante marcador ao mensurar a regulação autonômica do coração (LAUER, 2009; MÄKIKALLIO et al., 2002).

Passados mais de trinta anos desde as investigações pioneiras, a Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC) tem sido pesquisada em diversos cenários, desde o epidemiológico ao clínico, passando pelo experimental (MALPAS, 2010). Na atualidade, considera-se o método não invasivo de maior importância na avaliação do sistema nervoso autônomo (XHYHERI et al., 2012), uma “janela” para a regulação autonômica do coração (TOBALDINI et al., 2013).

Padrões de apresentação dos índices de VFC foram descritos na Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology,

principalmente em pacientes no pós infarto com disfunção ventricular, indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia hipertrófica, neuropatia diabética e transplante cardíaco (MALIK et al., 1996). Em face da necessidade de se estabelecerem padrões de normalidade de VFC com elevado grau de acurácia, recentes pesquisas têm buscado preferencialmente focalizar situações particulares, a exemplo de jovens hígidos (KOSKINEN et al. 2009), neonatos (SELIG et al., 2011), crianças obesas (PASCHOAL; FONTANA, 2011), chagásicos (MARIN-NETO, 1998), indivíduos com anorexia nervosa e síndrome do intestino irritável (MAZURAK, 2011), ou durante a avaliação de risco cirúrgico (HANSS, 2008).

O potencial de aplicabilidade da análise da VFC na determinação do prognóstico em termos de mortalidade geral ou cardiovascular, tanto em prevenção primária quanto secundária, é uma questão aceita praticamente sem controvérsias (LAUER, 2009; MONTANO et al., 2009). De fato, o sistema nervoso autônomo exerce um importante papel na modulação eletrofisiológica do coração, assim como também na arritmogênese (SHEN; ZIPES, 2014). A utilização da VFC em ambiente clínico tem sido advogada como importante ferramenta para quantificar a modulação autonômica em diversas situações (MALLIANI, 2005).

Não obstante a publicação de pesquisas envolvendo VFC em estratos populacionais os mais variados (BHAGYALAKSHMI et al., 2012; LOTUFO et al., 2012; McRATY et al. 2001; REZENDE et al., 2003; SEIFERT et al., 2014) e até de certa forma insólitos (CAVALLARI et al., 2010; CORUZZI et al., 2007; COSTA; BRODY, 2012; HUANG et al., 2013; JANDACKOVA et al., 2012; LU; KUO, 2012; PIZZINATO et al., 2012; YOSHINO; MATSUOKA, 2011), há ainda carência de estudos especificamente voltados para o processo de envelhecimento “de facto”, isto é, pesquisas desprovidas de fatores externos de intervenção, destinadas a avaliar em situações espontâneas aquilo que se poderia denominar de “idoso saudável”, ou seja, indivíduos com idade superior a 60 anos (em países em desenvolvimento) ou 65 anos (em países desenvolvidos), sem restrições cognitivas e independentes sob o ponto de vista funcional, a despeito de apresentarem – ou não – comorbidades ainda sem importante impacto na qualidade de vida (NUNAN et al., 2010).

É dentro dessa perspectiva que pode ser incluída esta investigação da Frequência Cardíaca Média (FCM) e da Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC) em amostra estratificada de idosos mediante eletrocardiografia ambulatorial (Holter). De acordo com as Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010), o exame de Holter é considerado o método de maior relevância para mensuração desses parâmetros.

Durante a preparação do presente trabalho, recente pesquisa no PubMed, tomando como base o título de artigos com os termos “heart rate variability”, “elderly” e “healthy” publicados nos últimos dez anos, resultou em quatro publicações, apenas uma delas sem caráter interventivo, ou seja, de cunho epidemiológico. Até o quanto se pôde investigar, este parece ser o estudo com maior extensão amostral em se tratando de mensuração de múltiplas variáveis de VFC no domínio de tempo em adultos e idosos mediante registros eletrocardiográficos de longa duração.

A presente pesquisa avalia padrões de FCM e de regulação autonômica no domínio do tempo, obtidos durante exame de Holter de 24 horas em estratos etários de adultos e idosos de ambos os gêneros, funcionalmente ativos, sem restrições cognitivas nem agravos debilitantes. Além da faixa etária e do gênero, os valores de FCM e VFC são também correlacionados com o índice de massa corporal (IMC) e a presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus não insulino dependente e dislipidemia).

Pretende-se não apenas identificar eventuais relações de significância estatística ajustadas para essas variáveis preditoras, mas, principalmente, estimar o tamanho do efeito, ou seja, determinar a relevância do fenômeno, e identificar potenciais parâmetros de FCM e VFC em traçados de longa duração, de acordo com os respectivos padrões de distribuição.

II. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Uma Perspectiva Epidemiológica do Envelhecimento

É recente a tentativa de se buscar uma maior objetividade na análise dos agravos e enfermidades em gerontes, embora o interesse pelo envelhecimento tenha sido uma das maiores preocupações da humanidade desde o início da civilização:

[...] Feitas as ressalvas, é preciso deixar claro, no entanto, que, realmente, o século XX marcou os grandes avanços da ciência do envelhecimento, graças aos conhecimentos adquiridos por meio de estudos [...]. O século XX marcou definitivamente a importância do estudo da velhice, fruto, de um lado, da natural tendência de crescimento do interesse nas pesquisas e estudos sobre o processo de envelhecimento, que, diga-se de passagem, já se anunciava no século anterior. Por outro lado, o aumento do número de idosos em todo o mundo exerceu pressão passiva sobre o desenvolvimento nesse campo (FREITAS et al., 2006, p.1).

No entanto, no que tange à investigação dos processos de envelhecimento, ainda se vivencia no século XXI certa imprecisão nas definições e ambiguidade na abordagem desse problema:

A existência de numerosos escritos por si deixa clara a dificuldade de entender o processo de envelhecimento. Entre todas as definições existentes, cremos que a que melhor satisfaz é aquela que conceitua o envelhecimento como um processo dinâmico e progressivo, no qual há modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas que determinam perda gradual da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos que terminam por levá-lo à morte. Como se percebe, apesar de ser a melhor encontrada, esta definição está longe de vislumbrar os intrincados caminhos que levam o indivíduo a envelhecer. Os motivos para essa falta de conhecimento devem-se, pelo menos em parte, à negligência dos biólogos durante décadas. Seguramente, uma das justificativas para a compreensão do processo de envelhecimento é a exata definição do seu início (PAPALEO NETO, 2007, p. 85).

Para alguns, o envelhecimento teria início desde a concepção; para outros, após a segunda década de vida; e para a maioria, a partir da sexta década. “O que pode ser afirmado com certeza é a inexistência de um ponto ou limite de transição semelhante ao que se acha presente entre as fases de desenvolvimento, puberdade e maturidade” (PAPALÉO NETO, 2007).

Desde logo, essa ausência de limites dificulta a realização e análise de pesquisas atinentes ao fenômeno do envelhecimento, ou a algum corolário. Outro problema é o do “descompasso” entre alterações cronológicas e fisiológicas, ou seja, uma pessoa pode ser cronologicamente idosa e fisiologicamente jovem (MITNISKI et al., 2002). Adicionalmente, há mais um importante obstáculo:

A grande heterogeneidade entre idosos em todos os seus aspectos, sejam estes morfológicos, funcionais, psicológicos e sociais, decorrentes, entre outros fatores, da grande amplitude dessa faixa etária, que começa cronologicamente aos 60 anos e atinge 100 anos de idade ou mais, tem originado questionamentos sobre o conceito de normalidade, quando se faz referência à população idosa (FREITAS et al., 2006, p. 10).

Faz-se necessário muitas vezes diferenciar entre *senescência* ou *senectude*, que representa o resultado das alterações provocadas pelo envelhecimento *per se*, de *senilidade*, quando se deseja enfatizar os agravos dos quais os idosos frequentemente são acometidos (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo ósseo, estados demenciais etc.). Porém, “o exato limite entre esses dois estados não é preciso e caracteristicamente apresenta zonas de transição frequentes, o que dificulta discriminar cada um deles” (FREITAS et al., 2006). Por outro lado, face ao avanço da medicina e conseqüente melhoria da qualidade de vida da população geriátrica, considera-se que certos idosos podem não ser mais considerados tão idosos assim (ANDERSON; BACH, 2005). Não raro, suas incapacidades e limitações crônicas têm sido superestimadas (GILL; GAHBAUER, 2005).

O próprio conceito de “idoso” depende de aspectos regionais, principalmente socioeconômicos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe dois “valores de corte”, a depender do estágio de desenvolvimento: nos países desenvolvidos, idoso é o indivíduo com idade a partir de 65 anos; nos países em desenvolvimento, o geronte é classificado como o indivíduo com 60 anos ou mais (WHO. World health organization. Health topics: ageing. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/ageing/en/>>. Acesso em: 20 jan 2014). Este último critério, referente aos países em desenvolvimento, é o conceito adotado no Brasil pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004).

Para 2020, prognostica-se que no ano de 2020 o Brasil ocupará o sexto lugar entre os países de maior população senil (Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatrics da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010). De acordo com estimativas realizadas em 1998

pelas Nações Unidas, prevê-se que em 2050 teremos globalmente o sêxtuplo do número de idosos que existem na atualidade (United Nations Population Division, 1998).

Segundo o “World Economic and Social Survey” (2007), a população com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento passou de 52% no ano de 1950 para 63% em 2005. Outro dado interessante é a comparação do crescimento dessa parcela da população entre 1950 a 1975 (de 52 para 53%) e entre 1975 e 2005 (de 53 para 63%). Para o ano de 2050, segundo a pesquisa, esse número alcançaria 79%. Os autores destacam ainda que, a despeito de o envelhecimento populacional ser considerado “inevitável”, suas reais consequências dependerão de medidas doravante empregadas, valorizando-se abordagens interdisciplinares e amplamente integradas, na dimensão que a intensidade do problema requer.

Estudos demográficos da população brasileira sugerem prognósticos semelhantes (PEREIRA, 2003).

Em recentes dados referentes ao censo do IBGE (2010), a população residente em Aracaju ultrapassa meio milhão de habitantes (570.937 habitantes), sendo que 55,83% pertencem ao gênero feminino (figura1).

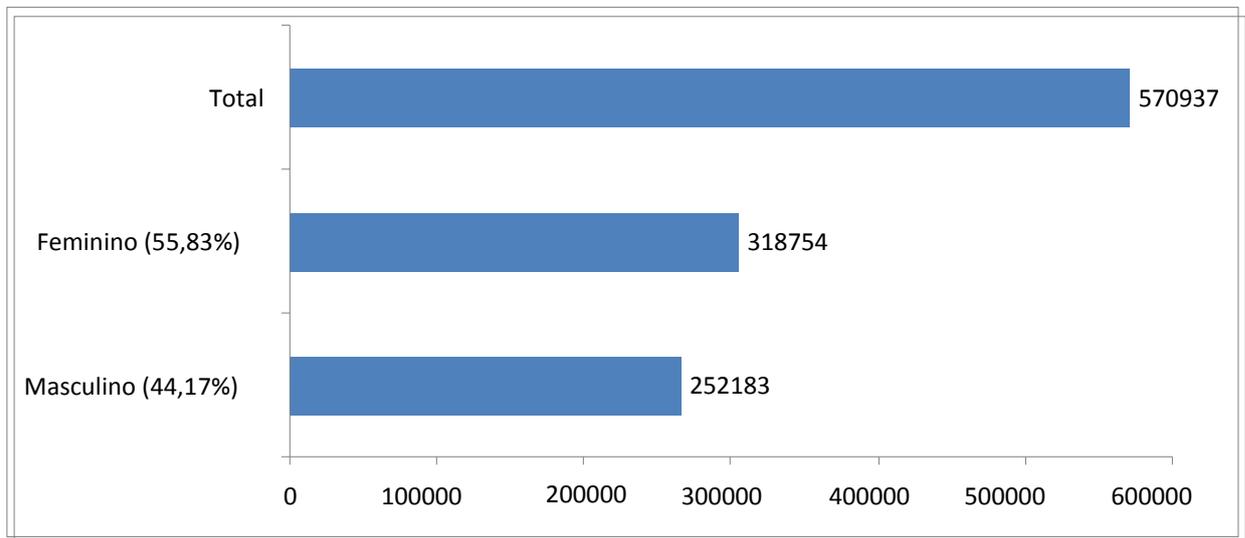


Figura 1 – População do município de Aracaju (Censo 2010). Fonte: IBGE (2014).

A análise das planilhas oficiais, divulgadas pelo IBGE, revela a atual distribuição por faixas etárias dessa população. Para demonstração, preferiu-se selecionar grupos etários de

idosos, ou seja, com idade a partir de 60 anos. Além do predomínio do gênero feminino em todos os grupos etários, observa-se uma marcada redução de sobrevivência a cada década, algo em torno de 50%, independente do gênero (figura 2).

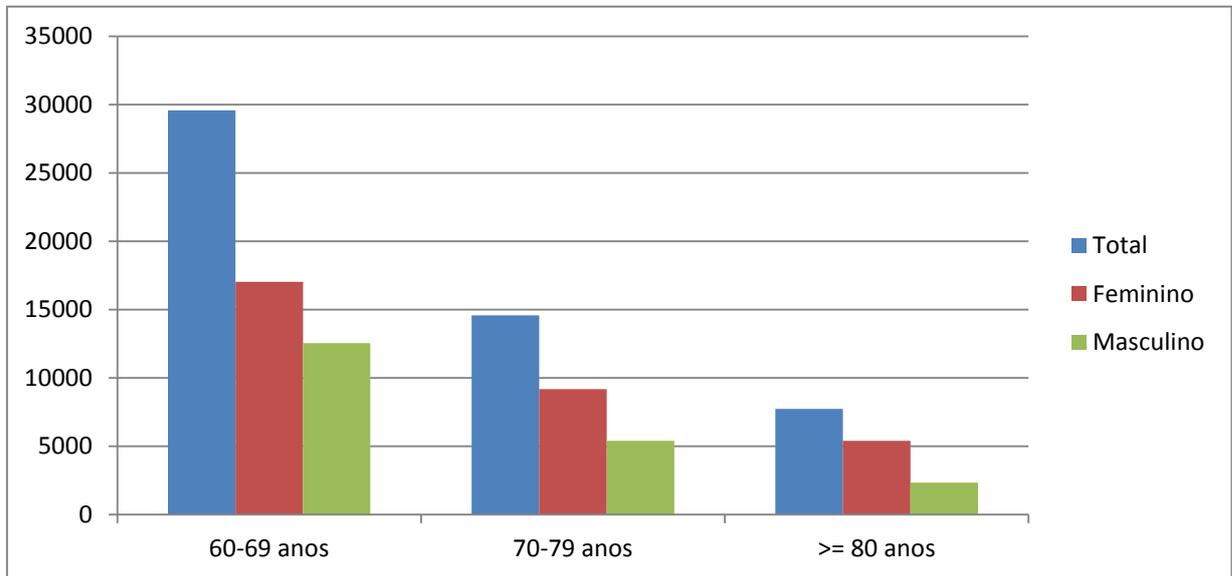


Figura 2 – População de Aracaju com idade ≥ 60 anos (Censo 2010). Fonte: IBGE (2014).

2.2. O Geronte e o Coração

Na população geriátrica, a doença cardiovascular demonstra ser a causa mais frequente de morbidade e mortalidade (ROBERTS; SHIRANI, 1998), representando mais da metade dos eventos fatais. O elevado impacto social desencadeou grande interesse pelo estudo das cardiopatias em idosos, o que fez recentemente surgir uma nova especialidade, denominada Cardiogeriatría, que se propõe a investigar alterações estruturais e funcionais do coração de gerontes. Priorizar pesquisas em geriatria é um conceito que, no limiar do século XXI, reivindica “atingir a maioria” (SIU, 2007).

O Fourth Pivotal Research in Cardiology in the Elderly (PRICE – IV) referiu que, até o ano de 2006, nenhum grande estudo com amostragem aleatória havia sido produzido, cujos desfechos principais fossem voltados para o idoso (RICH; CURTIS, 2007).

Paulatinamente, porém, têm sido instaurados estudos de prevenção primária centrados nos idosos (ROBINSON et al., 2007), assim como se tem dado maior atenção aos aspectos específicos do tratamento farmacológico na população geriátrica (ARONOW, 2007).

Independente da presença ou não de doenças de base ou comorbidades, entende-se que o avançar da idade representa isoladamente um fator deflagrador de alterações eletroanatômicas no miocárdio, que por sua vez desencadeiam arritmias cardíacas (TUAM, 2010).

A despeito de eventuais pesquisas envolvendo padrões de ritmo cardíaco em gerontes, essa questão, porém, ainda está longe de ser completamente resolvida do ponto de vista científico, pois raros são os estudos com longo tempo de seguimento em população geriátrica, como, por exemplo, o Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA), cujo tempo de seguimento foi de 10 anos (FLEG; KENNEDY, 1982).

Com efeito, existem diversas peculiaridades na abordagem desse segmento populacional. Uma recomendação especificamente relacionada aos transtornos do ritmo cardíaco é a de evitar-se o uso de fármacos antiarrítmicos em idosos que apresentam arritmia ventricular (mesmo incluindo taquicardia ventricular não sustentada), desde que seja assintomática e desacompanhada de cardiopatia estrutural clinicamente evidente. Através da avaliação de estudos em subgrupos de gerontes, constatou-se que a incidência de eventos coronários nem sempre se relaciona com o número de batimentos arrítmicos (ARONOW, 2009). Vários autores recomendam cautela e discernimento na prescrição de fármacos nesse subgrupo. Antes de serem aplicadas medidas prescritivas, faz-se necessário reconhecer com maior profundidade os padrões de normalidade potencialmente encontráveis durante o processo de envelhecimento do coração (JOHNSON; VOLLMER, 1991).

O envelhecimento celular no miocárdio atinge tanto os átrios quanto os ventrículos. No coração, existe uma perda de 50 a 75% de células automáticas do nódulo sinoatrial, acompanhada por uma queda na frequência sinusal máxima e intrínseca (OPHOF, 2000). Embora o envelhecimento ainda não seja completamente entendido, alguns mecanismos e reações no nível extracelular e intracelular têm sido identificados: fibrose cardíaca, redução do número de miócitos, aumento da dimensão da célula, menor responsividade à estimulação beta-adrenérgica, alterações da homeostase do cálcio com sobrecarga citoplasmática desse íon e paulatino prolongamento do potencial de ação.

Essas alterações independem das que resultam de processos patológicos, frequentes no idoso. Diversas alterações na eletrofisiologia cardíaca, relacionadas à idade, assemelham-se às produzidas pelas doenças. Portanto, o achado de distúrbios de condução e arritmia nos idosos não significa necessariamente a presença de doença cardíaca (FREITAS et al., 2006, p. 500).

Um obstáculo pouco evidente, mas não menos importante, é o fato de os idosos serem particularmente “subrepresentados” em boa parte dos atuais estudos clínicos, o que por sua vez gera cuidados “não otimizados” da classe médica quanto à aplicação de estratégias preventivas e terapêuticas (DEVLIN, 2010).

Esses aspectos foram ressaltados pela equipe que elaborou as atuais diretrizes brasileiras envolvendo o sistema cardiovascular e o fenômeno do envelhecimento. No referido texto, os autores denunciaram o fato de que o bojo das recomendações cardiológicas para gerontes tem derivado de estudos não específicos ou de análise de subgrupos da população geral, o que caracteriza um “poder limitado” em relação aos idosos propriamente ditos (Diretrizes II em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010). Nas Diretrizes, foi igualmente destacada a importância de se realizar uma pesquisa estratificada em faixas etárias, uma vez que existem dessemelhanças entre idosos mais longevos e os de menor idade: octogenários tendem a apresentar “diferenças substanciais” sob diversos pontos de vista, seja em pesquisa quantitativa ou qualitativa, quando comparados aos sexagenários.

Tais dessemelhanças sofrem influência não apenas da idade, mas igualmente do gênero. Há, portanto, evidência de significativa diferença, ao menos em termos de velocidade, entre o processo de envelhecimento cardiovascular de homens e mulheres. Exemplo disso é o retardo de cerca de cinco anos para o surgimento de fibrilação atrial em mulheres octogenárias, quando comparadas aos indivíduos do gênero masculino, que desenvolvem essa arritmia com mais precocidade (BUNCH et al., 2010). Como a expectativa de vida das mulheres é superior a dos homens, observa-se que, em septuagenários, essa diferença pode ainda não se apresentar nitidamente na primeira metade dessa década. Entretanto, a partir dessa faixa etária, a prevalência de indivíduos do sexo masculino com fibrilação atrial (FA) sintomática e refratária suplanta a de sua contrapartida feminina (CORRADO et al., 2008). Entre 75 e 84 anos, a prevalência de FA em homens pode atingir o dobro do valor obtido em mulheres (SCHMIDT et al., 2011). O conhecimento dessas diferenças entre gerontes e em relação aos adultos jovens tem gerado novas propostas e discussões em torno dos critérios classificatórios de risco em idosos, assim como o espectro terapêutico que lhes seria destinado (KOLLER et al., 2007).

Outro aspecto importante em pesquisas voltadas para o “idoso saudável” é a própria ambiguidade na definição desse termo. Afinal, é sabido que agravos de elevada prevalência, tais como diabetes mellitus não insulino dependente, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia podem acometer até dois terços dessa população, à medida que se eleva a faixa etária (AKUSHEVICH et al., 2006). Se porventura essas comorbidades fossem

obrigatoriamente consideradas critério de exclusão para estudos clínicos, ficar-se-ia com subpopulação francamente minoritária, algo que talvez não refletisse de fato os fenômenos inerentes à senectude. Isso, por sua vez, implicaria em reduzida validade externa. Em outras palavras, estariam minadas as pretensões de “generalizabilidade” de qualquer pesquisa a esse respeito.

Não obstante essas considerações, seria oportuno apresentarmos alguns critérios de “idoso saudável”, haja vista terem sido utilizados em emblemáticos estudos clínicos no campo da cardiologia e cardiogeriatría.

O Copenhagen Holter Study (CHS), iniciado em 1998 e ainda em curso, é considerado um dos mais longevos estudos de coorte de Holter em população saudável (BINICI et al., 2010). Considerou-se “saudável” todo indivíduo sem histórico de doença cardiovascular, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico, câncer ou qualquer condição outra mórbida capaz de influenciar na mortalidade. No estudo, 678 pacientes realizaram exames de Holter de 24 horas e responderam a questionário sobre fatores de risco, uso de medicamentos e doenças pregressas. O critério de inclusão pela idade era, para homens, 50, 60, 70 e 75 anos; e para as mulheres, a partir de 60 anos. Entre os principais objetivos do CHS estavam a prevalência de extrassístoles supraventriculares com o envelhecimento e a correlação entre ectopias supraventriculares e risco cumulativo de fibrilação atrial, morte ou acidente vascular encefálico.

O Baltimore Longitudinal Study on Ageing (BLSA) arrolou indivíduos com idade entre 60 e 85 anos. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a década de vida: entre 60 e 69 anos; entre 70 e 79 anos; e com idade igual ou superior a 80 anos. Todos foram considerados “saudáveis” de acordo com os seguintes critérios: ausência de enfermidade sistêmica ou doença cardíaca manifesta; exame físico do coração sem anormalidades; pressão arterial de até 160/95 mmHg; eletrocardiograma sem alterações morfológicas importantes; função pulmonar satisfatória; teste ergométrico dentro dos padrões de normalidade; sem uso de medicamentos antiarrítmicos e betabloqueadores (FLEG; KENNEDY, 1982).

Uma coorte do Framingham Heart Study (FHS) foi especificamente delineada para avaliar a prevalência e a significância prognóstica dos batimentos ventriculares prematuros durante o exame de Holter (BIKKINA et al., 1992). Durante 6 anos, foram acompanhados 6033 indivíduos da cidade de Framingham considerados “saudáveis”, isto é, sem evidências clínicas de doença cardíaca isquêmica. A idade média foi de 51,3 anos para os homens e 53,8 anos para as mulheres, ou seja, eram fundamentalmente indivíduos adultos, mas não idosos.

Após uma avaliação cardiológica e laboratorial, a amostra do estudo foi novamente separada em dois grupos: o primeiro, contando com 5489 indivíduos sem evidência de coronariopatia; o segundo, incluindo 544 coronariopatas.

O Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) investigou 1742 sujeitos submetidos a Holter de 24 horas, com o objetivo de avaliar a influência de hábitos de vida na VFC (DIETRICH et al., 2006). A amostra era formada de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. Não foram excluídos pacientes com cardiopatia importante ou uso de medicamentos (exceto digital). O infarto do miocárdio foi critério de exclusão apenas se houvesse ocorrido nos últimos três meses. Não houve avaliação ecocardiográfica e, apesar de traçados longos serem mais adequados à mensuração no domínio do tempo (STEIN, 2002), apenas uma variável no domínio do tempo foi analisada (SDNN). As demais variáveis de VFC pertenciam ao domínio da frequência. Não obstante o SAPALDIA objetivar a análise de hábitos de vida diretamente na população (ou seja, o arrolamento não se deu em ambiente de atendimento clínico), o estudo arrolou pacientes em uso de betabloqueadores (11%), simpaticomiméticos (3,3%), antagonistas dos canais de cálcio (4,6%) e antiarrítmicos (0,4%), o que poderia induzir a vieses. A caracterização de indivíduo “saudável”, por conseguinte, torna-se dificilmente viabilizável.

O elemento a partir do qual se realizou o estudo CARLA (Cardiovascular Disease, Living and Ageing) foi a Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC), tendo como amostra cerca de 1700 habitantes da cidade de Halle, com idade entre 45 e 83 anos, recrutados via chamada telefônica. Dados referentes às comorbidades e hábitos de vida foram obtidos através de questionário sociodemográfico (GREISER et al., 2005). O principal objetivo era avaliar potencial correlação entre parâmetros de VFC e risco cardiovascular. Entretanto, os registros foram do tipo “curto” e apenas uma variável de VFC no domínio do tempo foi medida (SDNN), assim como duas variáveis no domínio da frequência (LF e relação LF/HF). Foram realizados exame clínico básico, bioquímico, eletrocardiograma, ecocardiograma e, em somente 200 indivíduos, o exame de Holter. Foram considerados “saudáveis” os indivíduos sem evidências de cardiopatia, diabetes mellitus, uso de betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina e antiarrítmicos.

A despeito da indiscutível relevância do tema, os autores responsáveis pelo estudo CARLA ainda denunciavam em 2005 a carência de dados epidemiológicos acerca de eventuais distúrbios do ritmo, manifestáveis durante o processo de envelhecimento.

De fato, em várias áreas da medicina, existem ainda diversos obstáculos para se estabelecer padrões de normalidade, ou pelo menos identificar os achados esperados para um

determinado grupo populacional. Com efeito, a cardiogeratria se insere nesse contexto. A população de idosos, por exemplo, costuma ser alvo dos mesmos critérios de normalidade aplicados em adultos. Grandes ensaios clínicos, geradores de diretrizes diagnósticas e terapêuticas, tendem a subrepresentar esse grupo (DEVLIN, 2010). É também fato que o processo de envelhecimento não poupa o coração e a doença cardiovascular figura entre as principais causas de morbimortalidade em gerontes. Portanto, um dos maiores obstáculos em pesquisas no campo da geriatria e do processo de envelhecimento consiste na carência de parâmetros de normalidade, haja vista essa população estar sujeita a variadas comorbidades, cuja prevalência ascende diretamente com o avanço da idade (GUPTA et al., 2002). Amiúde, encontra-se marcada assimetria na distribuição de dados envolvendo variáveis preditores e de desfecho (ROBERTS; SHIRAMI, 1998).

Outro fenômeno a dificultar a interpretação reside na potencial variação de achados entre amostras (de acordo com aspectos geográficos, étnicos, culturais ou dietéticos, por exemplo) e até dentro de uma mesma amostra, o que dificulta a obtenção de padrões validados e generalizáveis. Entre os motivos que explicariam tamanha diversidade, podem ser incluídas as interações complexas envolvendo estrutura e função cardíaca durante o processo de envelhecimento, além da já mencionada elevada prevalência de comorbidades (FLEG e LAKATA, 2005). Segundo esses autores, uma avaliação quantitativa voltada para a definição de padrões de normalidade seria essencial para identificar o subgrupo dos gerontes aparentemente saudáveis, ou seja, aqueles cujos parâmetros se encontram dentro dos limites esperados para a idade.

Com efeito, a principal limitação talvez esteja justamente em se delimitar com precisão o conceito de “idoso saudável”. Afinal, é isso que definiria a que ponto se deva insistir na solicitação de métodos investigativos e estratégias de intervenção, a fim de preservar ou alcançar o status de “senescência normal”.

Certamente, o diagnóstico e a conduta médica apropriada para enfermidades cardiovasculares em idosos dependeriam do reconhecimento dessas peculiaridades. Todavia, o atual cenário, não raro, predispõe ao aumento desnecessário dos custos com investigação e com terapêuticas de resultado duvidoso, ou à negligência com relação às necessidades reais do paciente. Por conseguinte, torna-se fundamental a mensuração ou quantificação da ocorrência dos fenômenos, antes de se voltar as atenções para o emprego de medidas preventivas ou terapêuticas.

2.3. Frequência Cardíaca Média e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Adultos e Idosos

Embora geralmente se considere que o automatismo sinusal diminui durante o processo de envelhecimento (TIBO, 2007), essa afirmação é sujeita a discussões (FOX et al., 2007), e o valor prognóstico e o potencial terapêutico da obtenção de dados referentes à frequência cardíaca média (FCM) também têm sido questionados em vista da diversidade de resultados e de interpretação (BONNEMEIER et. al., 2003; CÉSAR, 2007).

A dinâmica do controle da frequência cardíaca em idosos é ainda considerada complexa (CHAVES, 2009), multifatorial e não totalmente conhecida (ANJOS-ANDRADE et al., 2010; FOX et al. 2007; MYERS et al., 2007). Há correlação entre modificações na frequência cardíaca e alterações esclerodegenerativas, da complacência vascular ou transtornos no fluxo sanguíneo da parede atrial (CUSTODIS, 2010; OPHOF, 2000). Por outro lado, reduções progressivas do volume sistólico costumam resultar em aumento discreto da frequência cardíaca de maneira compensatória, a fim de manter o débito cardíaco. A insuficiência cardíaca diastólica é altamente prevalente em idosos, e suas alterações hemodinâmicas podem exercer influência no comportamento da frequência cardíaca (SOUSA, 2006).

O equilíbrio na manutenção da FCM decorre também da atuação de outros mecanismos adaptativos do sistema cardiovascular em gerontes, tais como o aumento do fluxo simpático diante de um menor desempenho miocárdico frente às necessidades diárias, incluindo graus variáveis de esforço físico. Em algumas situações, como, por exemplo, em programas de condicionamento cardiovascular (GRANT et al., 2013), a FCM representa um dos melhores parâmetros de resposta ao treinamento.

Há uma estreita relação entre FCM, modulação autonômica e VFC. O sistema nervoso autônomo é o fator extracardíaco mais importante na regulação da frequência cardíaca (MANGONI; NARGEOT, 2008). Isso se deve precipuamente à rede de terminações autonômicas que alcança o coração, representada pela via eferente do sistema nervoso visceral. Várias estruturas “centrais”, encefálicas e medulares, exercem função reguladora das respostas autonômicas, entre elas o hipotálamo e o núcleo do trato solitário (KORNER, 1971; MARSHALL, 1994; SAPER, 1990). Entretanto, existem evidências de mecanismos regulatórios “periféricos”, altamente seletivos e especializados (SALO et al., 2006). Em diversos pontos dessa intrincada rede neural, ocorrem discretas descargas – que podem ser

medidas em amplitude ou frequência de onda – e liberação de neurotransmissores (PERSSON, 1996; STARKE et al., 1989).

Didaticamente, a inervação simpática se diferencia da inervação parassimpática de acordo com as seguintes características (COELHO NETO; MILANO, 2006):

- Cadeia simpática: neurônio pré-ganglionar em região toracolombar (entre a primeira vértebra torácica e a segunda vértebra lombar), neurônio pós-ganglionar situado longe do tecido visceral, axônio pré-ganglionar curto, axônio pós-ganglionar longo e noradrenalina como neurotransmissor.
- Cadeia parassimpática: neurônio pré-ganglionar craniossacral (envolvendo o tronco encefálico e a região entre a segunda e a quarta vértebras lombares), neurônio pós-ganglionar próximo à região visceral, axônio pré-ganglionar longo, axônio pós-ganglionar curto e acetilcolina como neurotransmissor.

A figura 3 permite uma visualização esquemática das vias autonômicas, incluindo os neurotransmissores, a disposição dos gânglios e os neurônios. Com o intuito de representar mecanismos complexos e não necessariamente complementares, foram utilizadas cores diversas e assimétricas.

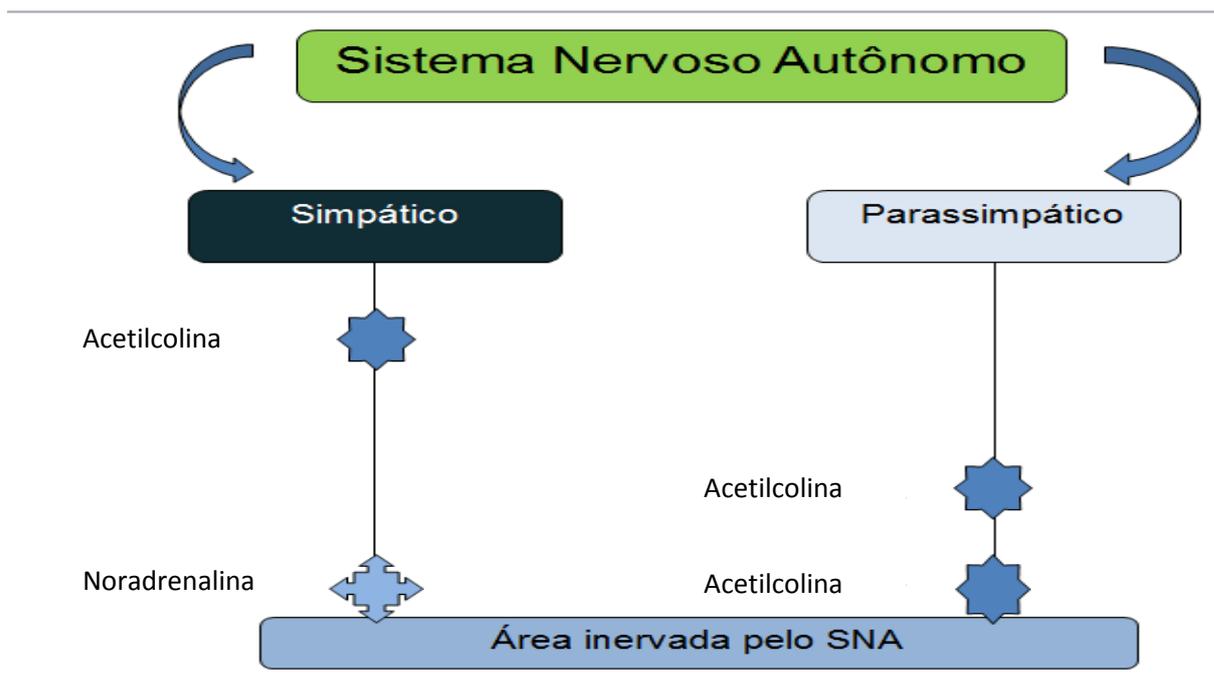


Figura 3. Esquema da regulação autonômica envolvendo as vias simpática e parassimpática.

Não obstante essas particularidades, a fisiologia da regulação autonômica ainda é tema que suscita novas linhas de pesquisa, tanto em modelos em animais quanto em humanos (MALPAS, 2010). Isso levou à identificação de uma plêiade de neurotransmissores, entre eles o monóxido de carbono, a dopamina, o óxido nítrico, além de neuropeptídios os mais diversos, tais como a encefalina, a substância P, a galanina e a secretoneurina, entre outros (BURNSTOCK, 2009). Além da perspectiva fisiológica propriamente dita, tem sido investigada a participação de componentes cognitivos, emocionais, genéticos e ambientais (THAYER; LANE, 2009; UUSITALO et al., 2007).

A Variabilidade de Frequência Cardíaca figura entre as técnicas validadas de maior relevância para a mensuração não invasiva da modulação autonômica, somando-as à avaliação da FCM, do barorreflexo e da recuperação da frequência cardíaca após o esforço (LAHIRI et al., 2008). Existem, porém, precauções a serem tomadas, não apenas em relação à coleta de medidas, mas também à interpretação e valoração dos resultados (BERNSTON et al., 1997). As principais diretrizes foram estabelecidas há quase três décadas (MALIK, 1996). Trata-se, porém, de técnica que tem sido recentemente revalidada com sucesso em diversos estudos clínicos (GÜNTHER et al., 2010).

De maneira abrangente, existe correlação entre valores de frequência cardíaca e VFC: quanto maior a FCM, menores os índices de VFC no domínio do tempo. Entretanto, devido a questões de ordem matemática (ausência de linearidade completa entre intervalos R-R e frequência cardíaca), valores extremos de FCM podem enviesar parâmetros de VFC (SACHA, 2013). Em outras palavras, quando a FCM é baixa, pequenas alterações de frequência cardíaca geram proporcionalmente maiores modificações de parâmetros de VFC, se comparadas com grandes alterações de frequência cardíaca quando a FCM é elevada. Existem, porém, algumas alternativas para contornar esse obstáculo. Primeiramente, evitar comparações entre indivíduos com FCM díspares, o que pode ser feito com a seleção de indivíduos com valores de FCM em faixas próximas. Em segundo lugar, ajustar os parâmetros de VFC para a FCM, o que pode ser obtido via estratificação ou ajustes estatísticos.

A análise de VFC pode ser realizada de diversas formas, entre elas o domínio do tempo e domínio da frequência.

No domínio do tempo, são calculados (em milissegundos) intervalos sequenciais de ciclo cardíaco e o exame de Holter de 24 horas é considerado o padrão ouro para essas medições (VANDERLEI, 2009), pois a análise obtida por intermédio de traçados de curta duração, embora menos dispendiosa, apresenta menor precisão diagnóstica (HEITMANN, 2011) e não contempla a influência do ritmo circadiano (LI, 2011). Na presente pesquisa, a

duração mínima de 22 horas, máxima de 24 horas e o horário matutino de instalação são fatores que proporcionam ampla margem de avaliação das variações circadianas, envolvendo registros espontâneos em situações de repouso noturno e vigília. Outro aspecto que determinou a escolha do intervalo de registro entre 22 e 24 horas é o fato de alguns parâmetros de VFC (entre eles o SDNN) sofrerem influência do tempo de gravação, não sendo, portanto, recomendável comparar indivíduos com registros que apresentem grande heterogeneidade em termos de duração. De fato, recomendam-se no mínimo 18 horas de registro de boa qualidade, a fim de se reduzir imprecisões nas medidas (KLEIGER et al., 2005; MALIK et al., 1996).

No domínio da frequência, procede-se a uma análise de densidade de potência espectral das curvas de frequência. Enquanto o domínio do tempo se adequa a uma avaliação dinâmica e global do sistema nervoso autônomo, encampando diversos períodos e situações, o domínio da frequência se emprega com mais propriedade em situações de repouso controlado (o que eventualmente o torna melhor aplicável em traçados curtos), ou quando se deseja avaliar flutuações no ciclo R-R decorrentes de alterações na respiração, na atividade vasomotora, no sistema renina-angiotensina e na termorregulação (HUIKURI et al., 2009).

Algumas técnicas inovadoras de investigação não invasiva da inervação autonômica do coração têm sido propostas (SIMÕES; MARIN-NETO, 2011), e já foram descritas mais de setenta metodologias de análise de VFC (BRAVI et al., 2011). Apesar do surgimento de novos métodos de mensuração de VFC, os domínios da frequência e do tempo são ainda os mais utilizados, entre os motivos, devido ao (proporcionalmente) maior conhecimento em termos de metodologia, substrato fisiológico e interpretação (HUIKURI et al., 2009), além da praticidade, facilidade de acesso e menor complexidade técnica (NICOLINI et al., 2012). Adicionalmente, um estudo comparativo entre métodos lineares (domínio do tempo e domínio da frequência) versus métodos não lineares encontrou resultados superponíveis entre ambas as estratégias conceituais (BOETTGER et al., 2010).

A mensuração de parâmetros de VFC por intermédio do sistema Holter tem sido validada – nas diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) para eletrocardiografia ambulatorial, entre outras – como sendo “mundo real”, ou seja, a que melhor representa a situação espontânea, isenta de interferências produzidas pelo mecanismo de avaliação ou pelo avaliador.

O emprego do domínio do tempo é estratégia considerada menos sensível a erros de captação e mais compreensível do ponto de vista da interpretação dos resultados. Quando comparados com valores de VFC no domínio da frequência, embora se reconheça a

possibilidade de se obter validadas equivalências com o domínio do tempo – por exemplo, SDNNIDX emula LF (Low Frequency), enquanto que HF (High Frequency) é, por assim dizer, a contrapartida de rMSSD e pNN50 (GÜNTHER et al., 2010) –, considera-se que a metodologia do domínio do tempo apresenta maior adequação a traçados longos (PAPAIOANNOU, 2007), melhor acurácia preditora e menor variabilidade amostral (KLEIGER et al., 2005), algo que a torna apropriada quando também se deseja contemplar diferentes situações para o mesmo paciente ou cotejar achados entre diferentes estudos (STEIN, 2002).

Em decorrência da variabilidade inter-individual e intra-individual, além da diversidade de metodologias e instrumentos de mensuração, técnica de coleta de dados e perfil de elegibilidade amostral, ainda não se logrou estabelecer “padrão de normalidade” unanimemente aceito, capaz de abranger questões ligadas à diversidade de idade, diferença de gênero, prevalência de comorbidades, uso de medicamentos e fatores ambientais. Há considerável variação nos valores encontrados na literatura, principalmente para traçados curtos e no domínio da frequência (LEICHT; ALLEN, 2008; NUNAN et al., 2010; SOOKAN; MCKUNE, 2012; PINNA et al., 2007).

Entretanto, esses foram os parâmetros propostos a partir da “Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology” (MALIK et al., 1996):

- SDNN = 141 ± 39 ms
- SDANN = 127 ± 35 ms
- rMSSD = 27 ± 12 ms

Valores de pNN50 (em porcentagem), embora calculados, não foram padronizados devido a considerável variância e assimetria positiva, haja vista oscilarem entre 0,01 e 40 e possuírem mediana inferior a 10. O mesmo se comente com referência a SDNNIDX, cujos extremos abrangem aproximadamente 20 e 100 ms. Ressalte-se que as faixas acima sugeridas foram obtidas em sua maioria mediante traçados de curta duração, havendo, portanto, notória carência de propostas de normatização para traçados longos.

Embora esse cotejo não possa ser considerado de somenos importância – e até aponte para a necessidade de pesquisas e postulações de faixas de VFC no domínio do tempo em registros de longa duração e em situações espontâneas –, a principal relevância da VFC decorre de outro ângulo da questão: a interpretação dos índices de VFC se aplica mais

apropriadamente quando se realizam comparações entre grupos ou fatores dentro de um mesmo estudo, envolvendo indivíduos com idêntico critério de elegibilidade. Menos controversa é a contextualização diante dessas condições, baseando-se na direção do fenômeno: tende a decréscimo da regulação autonômica global a redução de SDNN, SDANN e SDNNIDX; em contrapartida, tende a redução do afluxo parassimpático o decréscimo de rMSSD e pNN50 (XHYHERI et al., 2012).

Mais simplificada, valores baixos de todos esses índices de VFC indicam anormalidade, uma vez que a modulação autonômica se estriba em mecanismos de preservação protetores do fluxo vagal (algo que mantém elevados os parâmetros rMSSD e pNN50) e mantenedores do equilíbrio autonômico global (algo que evita a queda acentuada dos índices SDNN, SDANN e SDNNIDX, geralmente desencadeada pelo balanço a favor do simpático). A rigor, diante de decréscimo nos valores de SDNN, não é possível diferenciar se teria havido aumento do fluxo simpático ou redução do fluxo parassimpático, mas é factível afirmar que teria ocorrido um importante desequilíbrio no sistema modulador, mormente resultante de balanço autonômico com predomínio do simpático (XHYHERI et al., 2012).

A figura 4 ilustra a associação de SDNN, SDANN e SDNNIDX com modulação autonômica global, e a associação de rMSSD e pNN50 com a via parassimpática. Além disso, destaca um fenômeno caracteristicamente encontrado em cardiopatias: redução da modulação autonômica global, aumento do fluxo simpático e decréscimo do fluxo vagal.

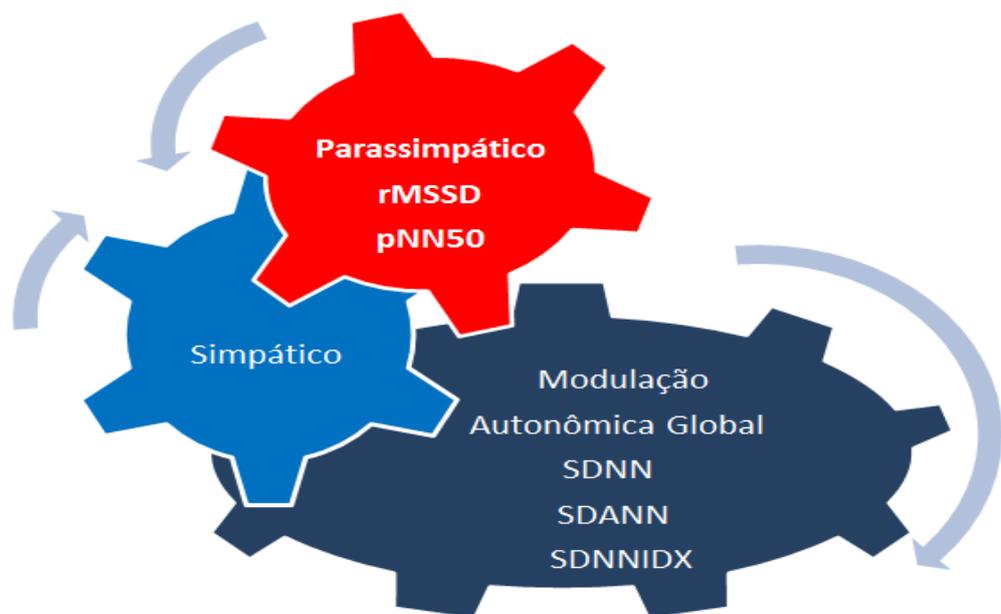


Figura 4. Representação das variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca e sua relação com os fluxos autonômicos.

Tal aspecto da questão não é novo. Nesse sentido, há mais de setenta anos, bem antes dos primeiros testes com VFC, já se caracterizava a atuação do sistema nervoso autônomo como “equilíbrio dinâmico”, onde uma eventual anormalidade somente seria diagnosticável se produzisse intensidade suficiente para alterar o cômputo geral (DARROW, 1942). Dito de outro modo, a disfunção em um “lado” do sistema modulador – elevação do fluxo simpático, por exemplo – pode ser eventualmente compensada pela outra parte – com acréscimo do fluxo parassimpático –, preservando-se o status de balanço.

Verificou-se, inclusive, considerável diversidade de atuação do sistema modulador, mesmo se isolarmos fenômenos que produzem a ativação em uma só via. Por exemplo, no coração, o aumento do fluxo simpático produz efeitos diferentes, de acordo com a área inervada: elevação da frequência no nodo sinusal; redução do retardo na condução atrioventricular; incremento do inotropismo no miocárdio (SALO et al., 2009). É, portanto, exagerada simplificação considerar-se o sistema nervoso autonômico como resultante de atuação de duas vias necessariamente antagônicas. Embora a frequência cardíaca seja acelerada pelo fluxo simpático e desacelerada pelo fluxo parassimpático, há evidências de que, mesmo nessa situação, a estimulação combinada produz efeito incremental em termos de ganho no sistema cardiovascular (MALPAS, 2010).

Por conseguinte, a modulação autonômica seria comparável a um “constructo”, ou seja, uma construção sintética, complexa e integrativa, pois a totalidade dos processos de regulação do sistema nervoso autônomo encampa mais do que mero cômputo de tónus simpático e parassimpático.

Embora se considere a anormalidade crônica do sistema nervoso autônomo um “elemento chave” das doenças cardiovasculares e de seus respectivos prognósticos (MALPAS, 2010), faz-se necessário destacar que as mensurações de VFC são incapazes de discriminar com perfeição estados fisiopatológicos diversos ou enfermidades diferentes. Ao contrário, seu papel mais adequado é o de graduar e estabelecer comparações quantitativas, seja para o mesmo fenômeno, ou mesmo entre diversos fenômenos. Exemplo disso é o valor baixo de SDNN considerado preditor de eventos graves. Após o primeiro episódio de infarto do miocárdio, valores de SDNN < 50 ms predizem elevada taxa de mortalidade no primeiro ano, independente da fração de ejeção, enquanto valores entre 50 e 100 ms se caracterizam por risco médio e > 100 ms definem risco baixo (LIEW; CHIAM, 2010). É também possível utilizar esse índice como um indicador de mortalidade geral (GOLDBERGER et al., 2008), vitalidade, ou mesmo longevidade (HILLEBRAND et al., 2013; MALIK et al., 1996; MOUREY et al., 2009; ZULFIQAR et al., 2010).

Face à ausência de unanimidade na parametrização, há, também, como alternativa, o emprego de intervalos de confiança e percentis, entre eles os quartis. De fato, quando a distribuição de dados é assimétrica, a obtenção dos percentis se destaca entre as medidas de dispersão, pelo fato de proporcionar uma perspectiva mais adequada do quadro, se comparada com a determinação da média, do desvio-padrão e dos valores extremos. Graças a esse motivo, tais recursos têm sido rotineiramente utilizados em determinações de intervalos de referência, inclusive no intento de propor normatização de padrões populacionais para idosos saudáveis, assim como em procedimentos de análise estatística, a exemplo da regressão logística ordinal mediante quartis (MUÑOZ et al., 2010; TEIXEIRA-PINTO; SHARON-LISE, 2008).

Como regra geral, portanto, parâmetros alterados de VFC no domínio do tempo indicam desregulação do sistema nervoso autônomo (SNA) no coração, e valores anormais estão significativamente correlacionados com distúrbios da modulação autonômica. Há, porém, controvérsia com relação ao substrato fisiológico ou fisiopatológico que seria, por assim dizer, “responsável” pelos níveis dessas variáveis. Participação do sistema renina-angiotensina ou da termorregulação no cômputo desses índices, algo que alguns autores denominaram de “incertitudes” devido a atual escassez de testes confirmatórios (ROACH et al., 2004), têm também sido eventualmente aventadas.

Embora a regulação autonômica seja um fenômeno complexo e a dicotomia simpático-parassimpático ainda não haja sido completamente individualizável por nenhum parâmetro disponível (LAHIRI, 2008), considera-se que alguns índices de VFC refletem a regulação global, isto é, o componente simpático somado ao parassimpático (SDNN, SDANN e SDNNIDX), enquanto outros melhor representam o predomínio da modulação parassimpática (rMSSD e pNN50). Havendo predomínio proporcional do simpático (inclusive, pelo decréscimo do parassimpático), os valores de SDNN, SDANN e SDNNIDX tendem a cair, posto que refletem essa redução do fluxo parassimpático, característica de situações de simpaticotonia. De igual modo, valores de rMSSD e pNN50 sofrerão decréscimo se houver bloqueio colinérgico, haja vista refletirem precipuamente o fluxo vagal.

Algumas peculiaridades dos parâmetros de VFC no domínio do tempo merecem comentário adicional (KLEIGER et al., 2005). Os índices pNN50 e rMSSD, devido tomarem como base diferenças entre intervalos adjacentes, levam em conta alterações do tipo “batimento a batimento”, geralmente resultantes de variações no fluxo parassimpático durante movimentos respiratórios. Isso difere, por exemplo, do índice SDNN – que reflete a totalidade dos batimentos normais. A propósito, a palavra “normal” é aqui empregada em decorrência da

atuação de algoritmo de detecção de arritmias e consequente exclusão de batimentos classificados como arrítmicos. Vale ressaltar que esse mecanismo, embora previna interferência excessiva de batimentos “anormais” ou ectópicos, está sujeito a imprecisões. A principal garantia de precisão nas medidas é, sem dúvida, a boa qualidade do traçado eletrocardiográfico. Quanto aos índices SDANN e SDNNIDX, ambos empregam semelhante algoritmo de detecção de arritmias e seleção de batimentos “normais”; igualmente, ambos levam em conta diferenças entre intervalos de cinco minutos na totalidade do registro. Diferenciam-se, porém, quanto ao tipo de análise. Por estribar-se no desvio padrão das médias dos intervalos, o índice SDANN reflete modificações “lentas”, ou seja, em espaço de tempo relativamente longo. Por outro lado, o índice SDNNIDX é calculado a partir da média dos desvios padrão dos intervalos, refletindo modificações “rápidas”, isto é, em curto espaço de tempo.

Destarte, o desequilíbrio autonômico decorrente de predomínio do fluxo simpático ou da redução do fluxo parassimpático tem sido mensurado e, reiteradamente, considerado importante fator de risco cardiovascular, tanto em indivíduos normais quanto em pacientes (BINICI et al., 2011; GÜNTHER et al., 2010; LAHIRI et al., 2008; TSUJI, 1994).

Em recente metanálise, verificou-se que indivíduos sem doença cardiovascular previamente conhecida, porém com baixos valores de SDNN, apresentaram no seguimento de 3,5 a 15 anos o risco de um primeiro evento cardiovascular (infarto do miocárdio, procedimentos revascularização miocárdica, internação hospitalar por angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia supraventricular e ventricular, doença vascular arterial periférica, acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico, ou morte) entre 32 e 45% maior que indivíduos com valores normais de SDNN (HILLEBRAND et al., 2013).

A regulação autonômica sofre interferência de diversos fatores, entre eles a faixa etária. No estudo CARLA (Cardiovascular Disease, Living and Ageing), com uma amostra de pouco mais de 1700 indivíduos, a análise dos parâmetros de variabilidade de frequência cardíaca indicou tendência de predomínio da modulação simpática sobre a parassimpática com a avançar da idade (GREISER et al., 2005). Entretanto, uma limitação do estudo foi a realização de Holter de 24 horas em apenas 200 participantes. Ademais, os dados de VFC referentes aos demais indivíduos resultaram de traçados eletrocardiográficos realizados em vigília e com duração de 20 minutos. Portanto, não foram computados os valores de VFC em situações espontâneas, que incluem vigília e repouso, o que impediu uma avaliação abrangente da modulação do sistema nervoso autônomo. Há que se acrescentar que mais da

metade da amostra não era formada de indivíduos “saudáveis”, tendo sido arrolados pacientes com doença cardiovascular, uso de antiarrítmicos, betabloqueadores etc.

Outro estudo também identificou diferenças relacionadas com idade e gênero (MOODITHAYA; AVADHANI, 2011), dessa vez em 267 sujeitos com faixa etária entre 6 e 55 anos, categorizados em crianças, adolescentes, adultos e meia-idade, tendo verificado redução da fluxo parassimpático com o avançar da idade. Quando comparados indivíduos de ambos os gêneros em semelhante categoria etária, o fluxo parassimpático de mulheres foi inferior ao de homens. Entretanto, os autores realizaram somente registros curtos, de duração de cinco minutos, e selecionaram apenas variáveis no domínio da frequência.

Paralelamente ao processo de envelhecimento, instaura-se a disfunção sinusal, e têm sido relatados o aumento do fluxo simpático e a redução do fluxo parassimpático (MADDEN et al., 2008). Esses fenômenos modulatórios do sistema autônomo poderiam justificar a compensação do efeito da redução intrínseca da função sinusal em gerontes. Além da tendência de aumento do fluxo simpático com a idade entre 20 e 60 anos (PASCHOAL et al., 2006), houve quem apontasse para a ausência de linearidade do fluxo parassimpático em adultos, com queda inicial, que atingiria o nadir próximo aos oitenta anos, seguida de elevação (ZULFIQAR et al., 2010).

Em estudos com reduzido tamanho amostral, idosos extremos e em estado de fragilidade também apresentaram redução dos índices de VFC, se comparados com o grupo controle de mesma faixa etária, porém isentos de debilidade física (MOUREY et al., 2009). Em outro estudo, 166 indivíduos com idade de 42 ± 15 anos foram submetidos a Holter de 24 horas e a VFC analisada no domínio do tempo (BONNEMEIER et al., 2003). Os índices SDNN, SDANN e SDNNIDX estiveram comparativamente altos em sujeitos do gênero masculino. Ocorreu maior fluxo parassimpático entre os homens mais jovens, a julgar pelos valores mais elevados de rMSSD. Entretanto, essas diferenças perderam significância com o aumento da faixa etária.

Com efeito, diversos aspectos podem ser aventados em avaliações de VFC. O processo de envelhecimento, por exemplo, também produz alterações do sono, que podem influenciar nos valores de VFC (CATAI et al., 2002; SCHUMANN et al., 2010). Por esse motivo, é recomendável que as medições provenham não apenas da análise de traçados obtidos durante vigília, mas contemplem também situações de repouso noturno, mesmo que o padrão de sono seja considerado normal (TOBALDINI et al., 2013). Outro campo de pesquisa é a associação entre anormalidade de VFC e elevação de proteína C reativa em idosos com menor taxa de sobrevivência (SAJADIEH et al., 2006).

Conforme se percebe, a associação entre processo de envelhecimento e modificação de parâmetros de VFC é fenômeno pleno de matizes e nuances. Em linhas gerais, envelhecer decorreria de progressiva perda de complexidade dos sistemas adaptativos. Tamanha a riqueza dessas manifestações “naturais”, a ponto de fomentar em matemáticos, estatísticos e especialistas em ciência computacional o interesse sobre o tema. De fato, a complexidade e diversidade desses fenômenos, aliada à disponibilidade de observação em humanos, inspiraram pesquisadores a desenvolver modelos matemáticos sofisticados, com vistas a uma teoria multifatorial do envelhecimento (TEJERA et al., 2007)

Um obstáculo a mais nas investigações epidemiológicas em população geriátrica é diferenciar quantitativamente a influência da idade e a influência do gênero, havendo, inclusive, notada divergência de resultados em publicações. De fato, a população de idosos não se caracteriza como um grupo homogêneo. Ao contrário, verifica-se heterogeneidade na prevalência de padrões de ritmo em idosos com referência à faixa etária e ao gênero (SANTOS, 2011). Isso poderia explicar as discrepâncias comumente encontradas em estudos que objetivaram quantificar associações entre afluxo parassimpático e idade, ou mesmo diferenças de gênero. Outro aspecto crucial reside, mais uma vez, no foco principal desses estudos, haja vista estarem em sua maioria destinados à população de menor faixa etária.

Ao que parece, ainda não está claramente estabelecida a interferência – ou não – do gênero nos valores de VFC em gerontes (PERSEGUINI et al., 2011). Além da variabilidade amostral, potenciais vieses e variáveis de confundimento, ao menos dois outros fatores contribuem para essa surpreendente lacuna: ensaios com número insuficiente de sujeitos (“underpowered studies”) e divergências metodológicas na aquisição e mensuração dos dados. Nesse sentido, são considerados menos propensos a variações e interferências os índices de VFC no domínio do tempo, notadamente se adquiridos mediante traçados de longa duração e em grandes amostras.

O presente estudo comparativo dos padrões de VFC no domínio do tempo em estratos etários de idosos poderá fornecer maior compreensão da dinâmica das manifestações autonômicas durante o processo de envelhecimento, assim como também delinear normatizações nesse subgrupo populacional, ponderando-se a influência da idade, gênero e comorbidades. Espera-se com isso produzir subsídios que futuramente garantam uma melhor estimativa epidemiológica, que por sua vez viabilize futuras inferências prognósticas e racionalização de estratégias terapêuticas.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Primário

- Investigar padrões de Frequência Cardíaca Média (FCM) e modulação autonômica em Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC) em adultos e gerontes de ambos os gêneros.

3.2. Objetivos Secundários

- Avaliar possíveis diferenças de distribuição da FCM de acordo com o gênero e a faixa etária.
- Mensurar o eventual efeito da associação de três comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus não insulino dependente e dislipidemia) com os valores de FCM.
- Parametrizar a distribuição de FCM em adultos e idosos mediante traçados de longa duração, estratificando por faixa etária e gênero.
- Avaliar a participação da modulação autonomia global e do fluxo parassimpático durante o processo de envelhecimento, mediante a obtenção de estimativas quantitativas da Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC) no domínio do tempo.
- Analisar possíveis diferenças na VFC de acordo com o gênero, faixa etária e IMC.
- Correlacionar os valores de VFC com a presença de três comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus não insulino dependente e dislipidemia).
- Parametrizar a distribuição das variáveis de VFC no domínio do tempo em traçados de longa duração, estratificando por faixa etária e gênero.

IV. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Delineamento do Estudo

Estudo transversal, descritivo e analítico, com arrolamento modelo “all comers”.

4.2. Tamanho da Amostra

A previsão do tamanho amostral abrangeu cerca de 1700 indivíduos, entre adultos e gerentes ativos de ambos os gêneros, em satisfatório estado cognitivo e sem evidência de incapacidade funcional.

A estimativa foi realizada por intermédio do programa G*Power, versão 3.1.7. Procurou-se obter um tamanho amostral com suficiente poder para identificar diferenças ainda que discretas entre os grupos, não apenas envolvendo a quantificação de efeitos fixos e principais, mas igualmente efeitos simples e interações em variados níveis. Nesses termos, com referência à VFC e FCM, os parâmetros utilizados para o cálculo amostral foram:

Alpha = 0,05 (bicaudal).

Beta = 0,20 (poder = 80%).

Tamanho do efeito detectável: 0,10.

Número de grupos = 5.

Número de covariáveis: 5 a 7.

Tamanho estimado: 1634.

4.3. Local da Pesquisa

A população-fonte se originou de amostragem ambulatorial atendida em instituição de referência cardiológica com certificado de acreditação Qualis 3. O levantamento de dados e a análise do Holter de 24 horas foram realizados na referida instituição. Os indivíduos foram informados dos objetivos da pesquisa, tendo sido arrolados os que consentiram em participar e preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (disponível nos Anexos).

A coleta de dados se deu de maneira prospectiva e consecutiva, entre dezembro de 2011 e fevereiro de 2014. O estudo cumpriu os requisitos da resolução Conselho Nacional de Saúde 196/96 do CONEP e as determinações internacionais especificadas na Declaração de

Helsinki para a realização de pesquisas em seres humanos, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS, sob o protocolo 354/2011.

A estratégia de arrolamento foi espontânea, ou seja, decorreu de pacientes que procuraram o Serviço de Eletrocardiografia Ambulatorial em virtude de sua preferência. Não houve influência de membros do setor, direta ou indireta, no recrutamento de participantes ou na busca ativa de voluntários.

4.4. Principais Variáveis Avaliadas

As variáveis dependentes foram mensuradas via Holter de 24 horas e se referem à frequência cardíaca média (do tipo numérica e discreta) e aos seguintes parâmetros de Variabilidade de Frequência Cardíaca (do tipo numérica e contínua):

- FCM (bpm): frequência cardíaca média em traçado de 22-24 horas.
- SDNN (ms): desvio padrão de todos os intervalos normais.
- SDANN (ms): desvio padrão das médias dos intervalos normais a cada 5 minutos.
- SDNNIDX (ms): média do desvio padrão dos intervalos normais a cada 5 minutos.
- rMSSD (ms): raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos normais adjacentes.
- pNN50 (%): porcentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração > 50 ms.

As variáveis SDNN, SDANN e SDNNIDX, devido medirem (em milissegundos) diferenças entre traçados sequenciados, refletem a modulação autonômica global, porém com predomínio da atividade simpática, enquanto rMSSD e pNN50, por calcularem diferenças entre intervalos adjacentes (o primeiro em milissegundos, o segundo em porcentagem), representam fundamentalmente a modulação parassimpática. Não obstante, faz-se necessário destacar que a interpretação desses valores difere em termos de direção e significado, pois a redução de SDNN, SDANN e SDNNIDX indica redução da modulação autonômica global, enquanto que a redução de rMSSD e pNN50 implica em decréscimo do fluxo parassimpático.

A FCM foi mensurada em números inteiros e as variáveis de VFC em números com no máximo dois dígitos após a casa decimal.

As variáveis obteníveis através do formulário sociodemográfico foram: idade (numérica e contínua), grupo etário (cinco categorias), gênero (binomial), histórico de hipertensão arterial sistêmica (binomial), diabetes mellitus não insulino dependente (binomial) e dislipidemia (binomial).

Peso e altura foram mensurados para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) em kg/m^2 (variável do tipo numérica e contínua).

A fração de ejeção (numérica e contínua) foi estimada pelo método de Teicholz mediante estudo ecocardiográfico.

4.5. Elegibilidade

Foram potencialmente elegíveis os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos. Estes foram selecionados apenas se considerados independentes do ponto de vista funcional e com suficiência cognitiva. Conceituou-se “independência funcional” o ato de deambular sem auxílio externo e “suficiência cognitiva” o fato de compreender e responder adequadamente às perguntas do formulário sociodemográfico. O principal motivo para a realização do exame foi avaliação cardiológica de rotina em assintomáticos ou investigação ambulatorial de sintomas inespecíficos, tais como palpitação, tonturas ou precordialgia atípica.

- Critérios de inclusão: aceitação em participar da pesquisa; idade igual ou superior a quarenta anos; exame realizado em situação ambulatorial; capacidade de deambular sem auxílio e de compreender as perguntas constantes no formulário sociodemográfico.
- Critérios de exclusão: diabetes mellitus insulino dependente; fibrilação atrial; arritmia cardíaca frequente (> 10000 ectopias/24 horas); fração de ejeção $< 50\%$; presença de marcapasso; cirurgia cardíaca; história de doença coronária (angina de peito, infarto do miocárdio, procedimentos cardiovasculares invasivos); uso de simpaticomiméticos, antagonistas dos canais de cálcio (verapamil e diltiazem), digitálicos, drogas antiarrítmicas, betabloqueadores ou fármacos com ação direta na FC (a exemplo do nebivolol); FCM < 60 bpm ou > 90 bpm; alterações transitórias de segmento ST e ondas T no registro de Holter; traçado de qualidade insatisfatória, incidência de mais de 5% de artefatos; gravação com duração inferior a 22 horas.

4.6. Procedimentos

Os participantes foram solicitados a fornecer dados sociodemográficos (idade, cor autodeclarada, estado civil, nível de escolaridade) e prestar informações acerca de eventuais sintomas (palpitação, tonturas, precordialgia), hábitos de vida (sedentarismo, prática de caminhadas ou esportes), além de responder a perguntas indicadoras do estado geral (uso de medicamentos, e internações hospitalares ou admissões na urgência nos últimos doze meses). O formulário foi preenchido integralmente durante a entrevista e aplicado pelo mesmo profissional, previamente treinado para realizar a tarefa e reproduzi-la de maneira similar em todos os indivíduos arrolados. As perguntas, sempre formuladas na mesma ordem, são majoritariamente do tipo “fechadas”, isto é, com opções predeterminadas. Eventuais dúvidas em relação ao seu conteúdo foram esclarecidas até o ponto em que se constatou que o paciente compreendeu o suficiente para respondê-las. Tratando-se de população com parcela de idosos susceptíveis a algum tipo de dificuldade visual, procurou-se evitar o emprego de questionário autoaplicável, preferindo-se adotar formulário preenchível pelo entrevistador. O intuito dessa medida é garantir o correto entendimento das questões durante amigável colóquio. O texto completo do formulário sociodemográfico encontra-se disponível no Anexo E.

A obtenção do peso e da altura se realizou com roupas leves e após a retirada dos calçados. Como instrumento antropométrico, utilizou-se balança eletrônica calibrada, com capacidade máxima de 200 kg e régua para aferição de altura com faixa de abrangência entre 1,30 e 2 metros.

O IMC foi calculado através da fórmula: peso (kg) / alt (m)². Para indivíduos com idade a partir de 60 anos, consideramos sobrepeso um Índice de Massa Corporal ≥ 27 kg/m², seguindo as atuais notas técnicas recomendadas para a população de idosos pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN, 2013). Nos demais indivíduos, mantivemos o critério de sobrepeso para IMC ≥ 25 e < 30 kg/m², e obesidade para IMC ≥ 30 kg/m².

Os indivíduos foram estratificados em cinco grupos, de acordo com o gênero e a faixa etária:

- Grupo 1: 40 – 49 anos.
- Grupo 2: 50 – 59 anos.
- Grupo 3: 60 a 69 anos.
- Grupo 4: 70 a 79 anos.
- Grupo 5: 80 ou mais anos.

O analisador de Holter foi do tipo “digital”, modelo CardioSmart Professional CS 540. O gravador, um CardioLight da Cardios, também digital, portador de “Memory Card” e dotado de cabo de quatro vias, apto a produzir traçados de 3 canais, sendo o primeiro V1 modificado, o segundo D2 modificado e o terceiro V5 modificado.

No que tange a Eletrocardiografia Ambulatorial, emblemáticas associações cardiológicas internacionais – American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography, 1999) – consubstanciaram o emprego dessa metodologia não apenas na área clínica, mas também em investigações de cunho epidemiológico (GOLDENBERGER et al., 2008). O modelo digital de gravação em três canais simultâneos foi validado por diversos pesquisadores (DIMARCO, 1990; KENNEDY; WHITLOCK, 1985; MORGANROTH, 1985).

Os passos referentes ao procedimento são: instalação; gravação; transferência dos dados; processamento automático; análise médica, elaboração de laudo e emissão de relatório.

Durante a instalação, ocorre a limpeza da pele do tórax, a aplicação dos eletrodos, a preparação do “memory card” e a conexão do cabo ao gravador digital (figura 5A). Todo esse processo é realizado por funcionário devidamente treinado, visando garantir a obtenção de sinal eletrocardiográfico de qualidade (figura 5B). O paciente é orientado a exercer suas atividades normais por 24 horas, devendo evitar o contato de líquidos com o aparelho e os eletrodos (figura 6A). Tanto as atividades diurnas quanto o período noturno, incluindo o sono, são incorporadas à análise.



Figura 5 – Procedimentos. (A) Instalação de eletrodos, cabo e gravador. (B) Orientações ao paciente.

A duração de cada registro de Holter variou entre 22 horas e 24 horas. A transferência de dados é feita assim que o paciente retornava à clínica, sendo imediatamente realizado o processamento automático (figura 6B). A análise do exame e a produção do laudo final esteve a cargo do mesmo médico, cardiologista experiente em Sistema Holter, que não possui informação preliminar quanto ao enrolamento ou não dos sujeitos na pesquisa. Tanto os laudos quanto os formulários foram arquivados na forma impressa, para posterior análise de dados e processamento estatístico.

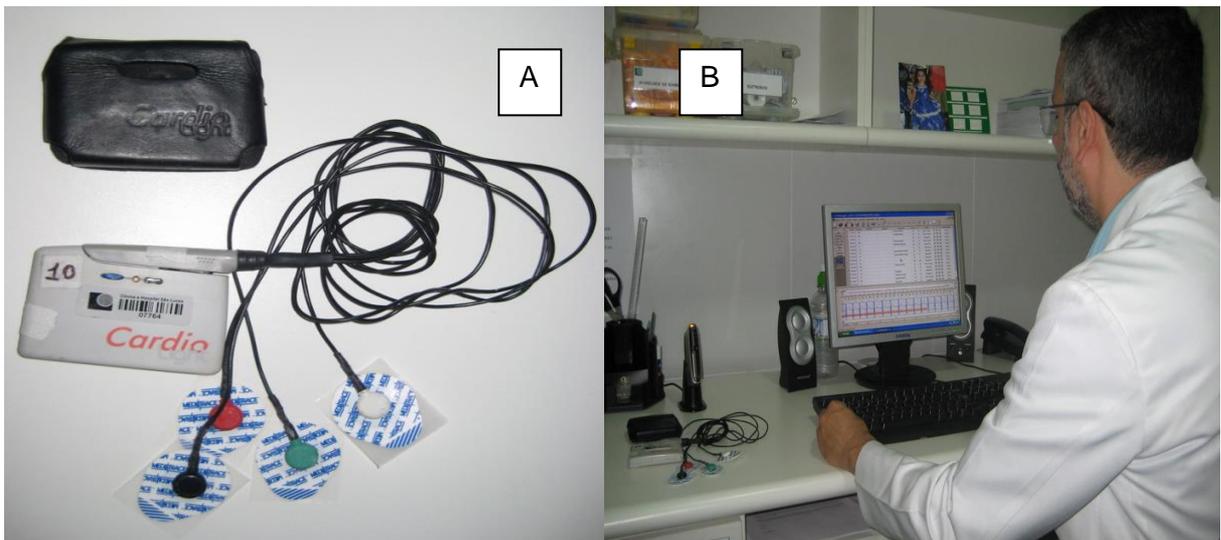


Figura 6 – Equipamentos. A) Gravador de Holter, cabos, eletrodos e capa protetora. (B) Sistema de transferência, análise de dados e realização do laudo.

Os valores de FCM, SDNN, SDANN, SDNNIDX rMSSD e pNN50 foram apresentados para a totalidade do registro.

4.7. Análise estatística

Os dados do exame de Holter, os parâmetros antropométricos e o conteúdo do formulário sociodemográfico foram transferidos para os pacotes estatísticos Stata (versão 13.1) e SPSS (versão 20).

Aplicou-se o teste de Shapiro-Francia para avaliar a forma de distribuição das variáveis quantitativas. Estas foram descritas como média e desvio padrão quando a distribuição apresentou padrão de normalidade e, quando não atenderam ao pressuposto de normalidade, foram representadas pela mediana, percentis 25 e 75 (intervalo interquartil) e percentis 95 e 99.

Os comandos “ladder” e “gladder” em Stata foram efetuados, com o intuito de identificar a melhor curva de normalidade, quando se optou por algoritmos de transformação.

Para as variáveis categóricas, foram utilizadas frequência simples e percentagem. A análise da associação entre os grupos etários e as variáveis categóricas foi realizada através do teste do qui-quadrado. Tendências envolvendo categorias ordinais foram estimadas pelo tau-b de Kendall, e os respectivos valores de p foram calculados pelo z-score, obtido pela divisão entre o tau-b e erro-padrão assintótico.

Em comparações com os grupos etários e variáveis quantitativas, foram empregados diversos testes e modelos estatísticos. Para a avaliação paramétrica: t de Student, análise de variância (ANOVA), análise multivariada de variância e covariância (MANCOVA), regressão linear e regressão hierárquica. Para a análise não paramétrica: teste de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis. Valores de p de tendência foram calculados.

Diversas correlações exploratórias foram efetuadas com o intuito de avaliar padrões de FCM e ajustá-los para gênero e comorbidades: correlação bivariada, bisserial por ponto e parcial.

Quantificações do tamanho de efeito foram realizadas de acordo com o teste empregado: R, d de Cohen, η^2 , Ω^2 , R^2 , coeficientes não padronizados e padronizados, odds ratio.

Antes de se apresentar os cálculos de predição, verificou-se a adequação aos pressupostos pertinentes a cada modelo. Entre os testes aplicados, o teste de Levene para homogeneidade de variância, o teste de Cook-Weisberg (para homocedasticidade), a equação de Durbin-Watson (para independência de resíduos), VIF – “variance inflation fator”, ou fator de inflação da variância – e tolerância (para multicolinearidade), gráficos de normalidade de dispersão de resíduos e medidas de validação interna dos dados amostrais (“bootstraps” e “jackknifes”).

Para a obtenção de estimativas robustas e independentes do pressuposto de homocedasticidade, foi empregado o modelo linear generalizado (family Gaussian; link identity) com desfechos logaritmicamente transformados. O critério de melhor adequação do modelo foi baseado nas estimativas de AIC (Akaike Information Criteria) e BIC (Bayesian Information Criteria), assim como nos índices de $-2\log\text{likelihood}$ e R^2 ajustado. A seleção foi também parcimoniosa, ou seja, elegeu-se o modelo com o melhor nível de informação dentro do arranjo menos complexo ou extenuante de preditores, a fim de evitar sobreajustamento (“overfitting”).

Empregou-se também um modelo robusto de regressão logística, aplicado sob a forma de regressão ordinal. Nesse caso, os cinco desfechos foram individualmente categorizados em quartis obtidos dos valores naturais de VFC, gerando quatro categorias: 1: até o percentil 25; 2: entre o percentil 26 e 50; 3: entre o percentil 51 e 75; 4: acima do percentil 75. Aplicou-se mecanismo automático (“autofit”) de identificação de proporcionalidades de odds, com valor de detecção de $p < 0,05$, considerado de grande impacto na redução de erro tipo alpha.

Embora a categorização represente eventual perda de poder se comparada ao emprego de variáveis contínuas, há de serem sopesadas ao menos duas vantagens: correção de possíveis vieses decorrentes de curva de distribuição assimétrica, e menor chance de erro tipo beta. O modelo final tornou-se bem menos restritivo que a regressão logística ordinal convencional, tanto por ter preservado a maior parte das associações entre variáveis na totalidade do modelo, como também por ter devidamente ajustado os preditores que não estiveram de acordo com o pressuposto de proporcionalidade de odds, o que foi corrigido via odds parciais proporcionais resultantes de associações entre esses preditores e os quartis. Nesses termos, odds ratios das categorias de percentis foram estimados para as covariáveis com curvas de padrão linear de associação.

Nos cálculos, as variáveis dependentes selecionadas para os diversos modelos foram: FCM, SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50. As variáveis preditoras foram: grupo etário, gênero, IMC, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Potenciais interações entre covariáveis foram investigadas, assim como também o padrão de distribuição entre preditores e desfecho (linear, quadrático e cúbico).

Adotou-se o intervalo de confiança de 95% e o valor de referência de p bicaudal $< 0,05$ para as estimativas em geral.

4.8. Etapas da Pesquisa

A presente pesquisa pode ser dividida nas seguintes etapas:

- Elaboração do Registro ED-MAIS (Eletrocardiografia Dinâmica: Monitorização Ambulatorial em Idosos Saudáveis). Etapa concluída. Tema-livre intitulado “Registro ED-MAIS (Eletrocardiografia Dinâmica: Monitorização Ambulatorial em Idosos Saudáveis) – Comunicação Preliminar”, apresentado no Congresso Norte-Nordeste de Cardiologia (2011).

- Divulgação dos primeiros resultados do Registro ED-MAIS. Etapa concluída. Tema-livre intitulado “Apresentação de Modelo Brasileiro de Investigação do Processo de Envelhecimento Cardiovascular: o Registro EDMAIS (Eletrocardiografia Dinâmica: Monitorização Ambulatorial em Idosos Saudáveis)”, apresentado no Congresso Nacional da SBC (2012).
- Primeira parte dos objetivos: Avaliação da Frequência Cardíaca Média em Amostra Estratificada de Adultos e Idosos. Etapa concluída. Artigo intitulado “Envelhecer Altera Relevantemente a Frequência Cardíaca Média?”, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (novembro, 2013).
- Segunda parte dos objetivos: Modulação Autonômica e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Idosos Mediante Eletrocardiografia Ambulatorial. Etapa concluída. Redação completa da tese. Artigo enviado para publicação em 2014.

4.9. Aspectos Éticos

4.9.1. Sustentabilidade da Pesquisa

Como os exames de Holter foram necessariamente solicitados pelo médico-assistente, a amostra representou pacientes que inevitavelmente iriam ser submetidos ao método diagnóstico. Inexiste, portanto, conflito de interesse no que concerne à pesquisa.

4.9.2. Critérios para Suspensão da Pesquisa

O exame de Holter de 24 horas pode raramente ocasionar dermatites e atopias em consequência da aplicação de eletrodos em indivíduos alérgicos. Excetuando esses efeitos, o método em nada interfere nas funções orgânicas, aí incluídas as do sistema cardiovascular. Não estão previstos outros tipos de risco (biológico ou psicológico) para o paciente, ou situações que levem à interrupção da pesquisa.

V. RESULTADOS

5.1. Referentes à Frequência Cardíaca Média

O diagrama de fluxo de seleção amostral contendo os motivos para as exclusões se encontra representado na figura 7.

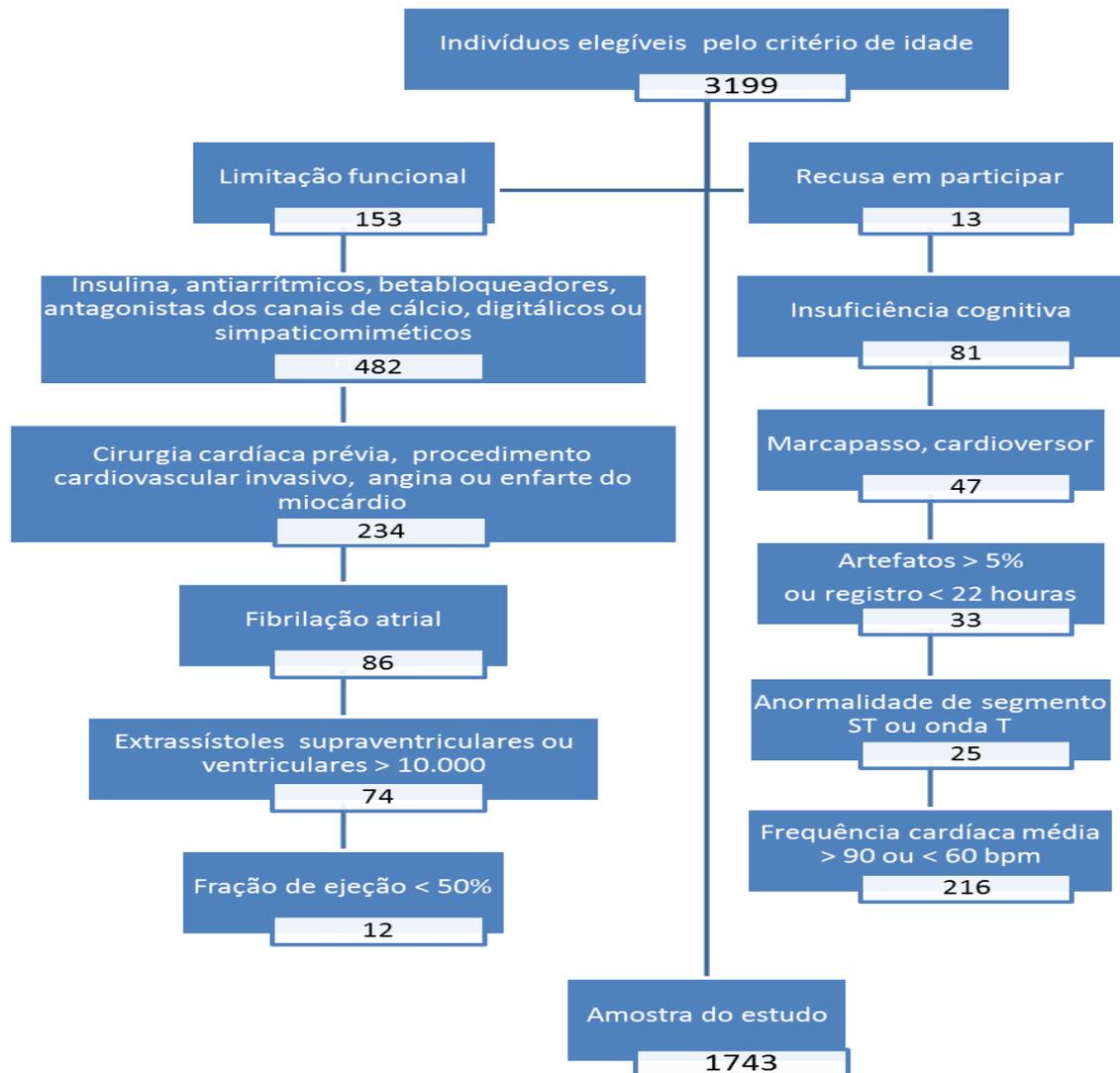


Figura 7 – Diagrama de fluxo de seleção amostral.

As características gerais da distribuição da amostra de idosos de acordo com os grupos etários e gênero estão representados na figura 8. Pode ser observado que o gênero feminino predominou nos três grupos etários, mas esse padrão não apresentou diferença significativa entre as faixas etárias da população amostral. Em termos de idade e gênero, se compararmos o padrão amostral com a distribuição populacional de idosos no município de Aracaju segundo o Censo 2010 (figura 2), observou-se notável semelhança, sugerindo algum nível de identificação com a população-alvo.

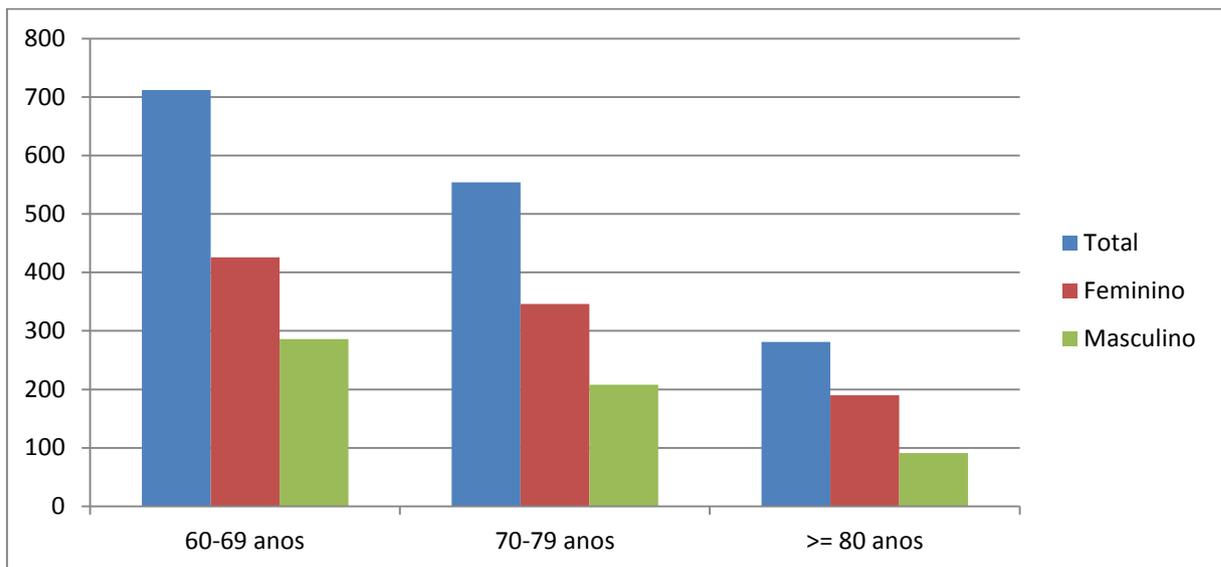


Figura 8. *Distribuição por faixa etária dos idosos incluídos na presente pesquisa.*

A idade da amostra, envolvendo adultos e idosos, variou entre 40 e 100 anos, com a média igual a $62,86 \pm 12,12$ anos. Tabagismo foi relatado em apenas 3,5% dos indivíduos. Com relação aos agravos, 48,5% apresentava hipertensão arterial sistêmica, 34,25% dislipidemia e 12,5% diabetes mellitus não insulino dependente. Observou-se tendência de aumento da prevalência das comorbidades com o avanço da idade. Semelhante tendência ocorreu com o número diário de medicamentos ingeridos. Paralelamente, notou-se redução do número de indivíduos que praticam esportes ou ginástica entre gerontes extremos. Ocorreu decréscimo do IMC, da fração de ejeção e do percentual de não sedentários (tabela 1).

Estimativas de significância estatística foram realizadas via obtenção do p de tendência para as variáveis numéricas e, para avaliar tendência entre variáveis ordinais, fez-se o cálculo via z-score do tau-b de Kendall. Embora não mensure tendências, o teste de qui-quadrado também foi realizado em variáveis categóricas, com valores de $p < 0,001$ para HAS, diabetes, dislipidemia e atividade física. Para a diferença de gênero, o valor do qui-quadrado

também não foi significativo ($p = 0,177$), a exemplo do tau-b de Kendall. Para as variáveis numéricas, ou seja, IMC, número de medicamentos e fração de ejeção, devido pequenas diferenças alcançarem significância em virtude do elevado tamanho amostral, o cálculo via ANOVA one-way apresentou, respectivamente, valores de p iguais a 0,024; $<0,001$; e $<0,001$.

Tabela 1. Caracterização clínica da amostra, de acordo com os grupos etários.

FAIXA ETÁRIA (anos)	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	p*
N = 1743	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
GÊNERO						0,857
Feminino	202(67)	229(61)	331(62)	248(67)	117(69)	
Masculino	98(33)	142(39)	202(38)	122(33)	52(31)	
COMORBIDADE						
HAS	57(19)	156(42)	284(53)	231(62)	118(69)	$< 0,001$
Dislipidemia	33(11)	110(29)	222(41)	163(44)	69 (41)	$< 0,001$
Diabetes	9(3)	40(10)	68(12)	63(17)	30(18)	$< 0,001$
ATIVIDADE FÍSICA						$< 0,001$
Sedentário	181(60)	182(49)	220(41)	209(56)	117(69)	
Caminhadas	42(14)	83(22)	230(43)	126(34)	37(22)	
Ginástica ou esporte	77(26)	106(29)	83(16)	35(10)	15(9)	
IMC (kg/m²)	26,5±0,26	26,9±0,22	27,1±0,19	26,7±0,23	25,8±0,35	0,401
Nº MEDICAMENTOS	0,95±0,07	1,5±0,07	2,1±0,07	2,3±0,91	2,7±0,16	$< 0,001$
FRAÇÃO DE EJEÇÃO	70,17±0,6	69,92±0,5	69,24±0,4	67,443±05	66,23±0,7	$< 0,001$

*Valores de p obtidos via tau-b de Kendall para variáveis categóricas ordinais e p de tendência para as variáveis contínuas. HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal.

A média em batimentos por minuto (bpm) da FCM na população amostral foi igual a $75,01 \pm 7,4$ (IC 95% = 74,66 – 75,35). Além do estreito intervalo de confiança, a validade interna desses valores espontâneos foi corroborada pelo emprego de “jackknifes” (IC 95% = 73,53 – 76,48) e sucessivos “bootstraps” (IC 95% = 74,69 – 75,34). A análise foi também realizada em subgrupos, de acordo com o gênero, a faixa etária e a associação entre ambos (tabela 2).

Tabela 2 – Valores de Frequência Cardíaca Média (FCM) e Intervalos de Confiança (IC) de acordo com o gênero, a faixa etária e a associação entre gênero e faixa etária.

Faixa Etária	FCM (bpm)	DESVIO PADRÃO	ERRO PADRÃO	IC 95%
TOTAL	75,01	7,4	0,17	74,66-75,35
GÊNERO				
Feminino	75,83	7,2	0,21	75,41-76,25
Masculino	73,50	7,5	0,30	72,91-74,09
FAIXA ETÁRIA				
40-49 anos	77,26	6,9	0,39	76,48-78,04
50-59 anos	76,17	7,0	0,36	75,45-76,88
60-69 anos	74,67	7,3	0,31	74,05-75,29
70-79 anos	73,37	7,4	0,38	72,61-74,13
≥80 anos	73,09	7,8	0,60	71,90-74,28
GÊNERO X FAIXA ETÁRIA				
40-49 anos				
Feminino	78,51	6,4	0,45	77,62-79,41
Masculino	74,68	7,1	0,72	73,25-76,11
50-59 anos				
Feminino	77,24	6,6	0,44	76,37-78,12
Masculino	74,43	7,1	0,61	73,24-75,63
60-69 anos				
Feminino	75,41	7,2	0,39	74,62-76,18
Masculino	73,47	7,3	0,51	72,44-74,49
70-79 anos				
Feminino	73,83	7,1	0,45	72,94-74,72
Masculino	72,44	8,0	0,73	70,99-73,88
≥80 anos				
Feminino	73,87	7,9	0,73	72,42-75,32
Masculino	71,34	7,4	1,03	69,25-75,32

Os intervalos interquartis e a mediana da FCM foram analisados na totalidade da amostra de acordo com o gênero, e estratificados segundo gênero e faixa etária. As

distribuições apresentaram padrão típico de normalidade, sem valores extremos ou atípicos. Ocorreu FCM mais elevada entre as mulheres, notando-se que esse padrão persistiu em todos os estratos etários, e também se identificou tendência de redução da FCM com a idade, independente do gênero (Figura 9).

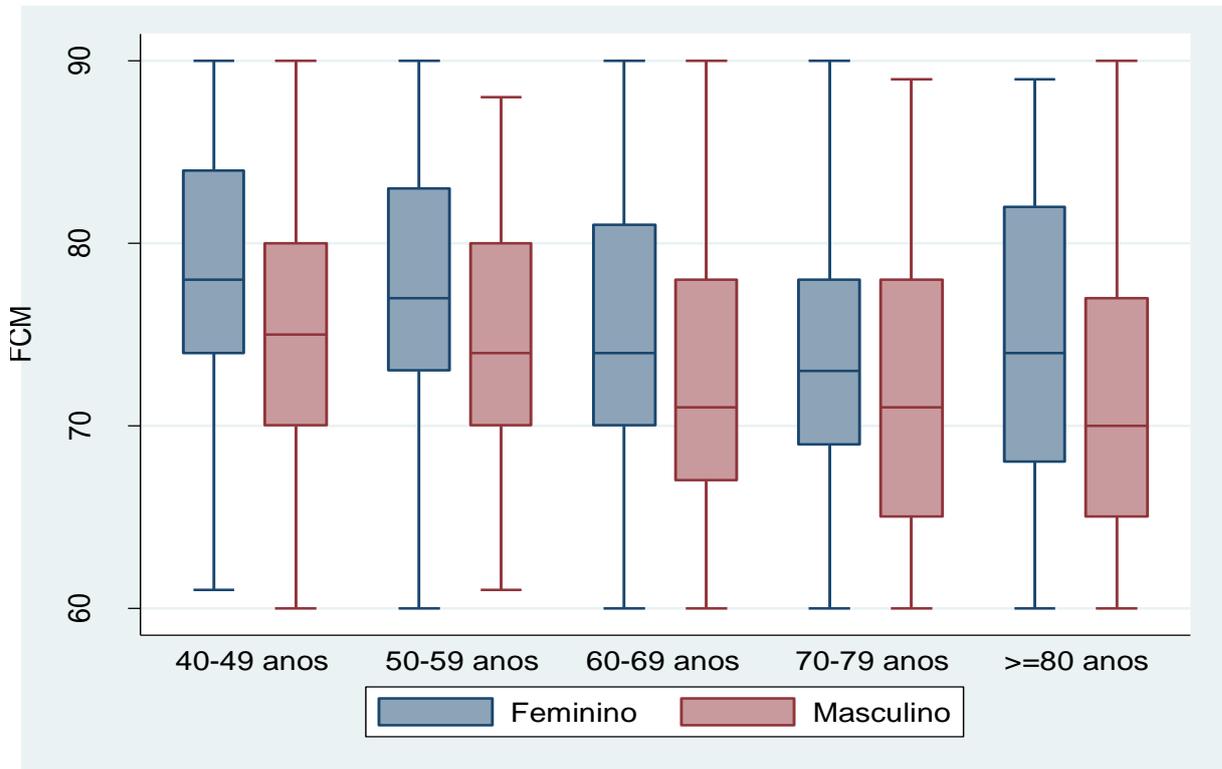


Figura 9 – *Boxplots* (“caixas e bigodes”) com distribuição dos valores de *Frequência Cardíaca Média* para gênero e grupo etário. *Mediana* (traço horizontal, intervalo interquartil (distância entre os bordos superior e inferior da caixa, e valores extremos (“bigodes”). *Notar:* a) Ausência de “outliers”(valores atípicos, com acentuado desvio padrão, que apareceriam após os “bigodes”; b) Tendência de descenso da FCM (mediana, percentil 25 e percentil 75) com o aumento da idade, para ambos os gêneros; c) Maior FCM no gênero feminino.

A média de FCM foi significativamente superior no gênero feminino, tanto no teste t de Student quanto no teste de Mann-Whitney ($p < 0,001$). Entretanto, a magnitude dessa diferença resultou consideravelmente pequena (d de Cohen = 0,31). Ambos os testes para comparações de médias de FCM entre duas amostras independentes foram reaplicados com relação à presença de HAS, dislipidemia e diabetes mellitus não insulino dependente, com resultados não significativos. O teste de Levene para homogeneidade de variância foi levado em conta para o cálculo do valor de p (Tabela 3).

Tabela 3 – Testes paramétricos e não paramétricos para comparações de médias de Frequência Cardíaca Média entre duas amostras independentes, segundo o gênero e os agravos.

	Teste T de Student	Teste de Levene	P	d de Cohen	Mann-Whitney	P
GRUPAMENTOS:						
Gênero	6,347	0,103	<0,001	0,31	283360	< 0,001
HAS	1,812	0,049	0,070	-	359257	0,055
Dislipidemia	0,953	0,307	0,341	-	331134	0,272
Diabetes	- 0,297	0,362	0,766	-	163841	0,674

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; FCM: frequência cardíaca média; Diabetes: diabetes mellitus não insulino dependente. Os valores de p para o teste t de Student foram calculados de acordo com a presença ou ausência de homogeneidade de variância no teste de Levene.

Com o intuito de avaliar o grau de associação entre FCM e algumas variáveis, empregaram-se estratégias de correlação bivariada, incluindo bisserial por ponto e parcial. Calculou-se o coeficiente de correlação e de determinação, individual ou ajustado para idade, gênero, agravos, FE e IMC (Tabela 4). Apenas idade, gênero e gênero ajustado para a idade tiveram significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 4 – Correlação bivariada, bisserial por ponto e parcial para Frequência Cardíaca Média (FCM) versus idade, gênero, agravo, fração de ejeção (FE) e índice de massa corporal (IMC).

VARIÁVEL: FCM	R	R ²	P
IDADE	- 0,198	0,039	< 0,001
GÊNERO	- 0,150	0,022	< 0,001
Gênero ajustado para Idade	- 0, 204	0,041	< 0,001
HAS	-0,043	0,0018	0,070
HAS ajustada para Idade	0,019	< 0,0001	0,428
DISLIPIDEMIA	- 0,023	0,0005	0,341
Dislipidemia ajustada para Idade	0,022	0,0004	0,367
DIABETES	0,007	< 0,0001	0,766
Diabetes ajustado para Idade	0,036	0,0012	0,137
FRAÇÃO DE EJEÇÃO (FE)	0,043	0,0018	0,196
FE ajustada para a Idade	0,013	0,0001	0,703
IMC	0,026	0,0006	0,273
IMC ajustado para Idade	0,016	0,0002	0,497

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; Diabetes: diabetes mellitus não insulino dependente.

A despeito da significância, a força dessa associação é de muito baixa relevância, uma vez que os valores de R e R² se encontram em escala inferior a 0,10.

Em decorrência da ausência de correlação entre FCM e fração de ejeção, assim como FCM e IMC, ambos com coeficientes de determinação (R^2) próximos a zero, optou-se por um modelo parcimonioso ao não incluir essas duas variáveis nos cálculos de análise de variância e regressão linear.

Estimativas de tendências de médias de FCM e intervalos de confiança envolvendo grupo etário e gênero podem ser graficamente visualizados na figura 10.

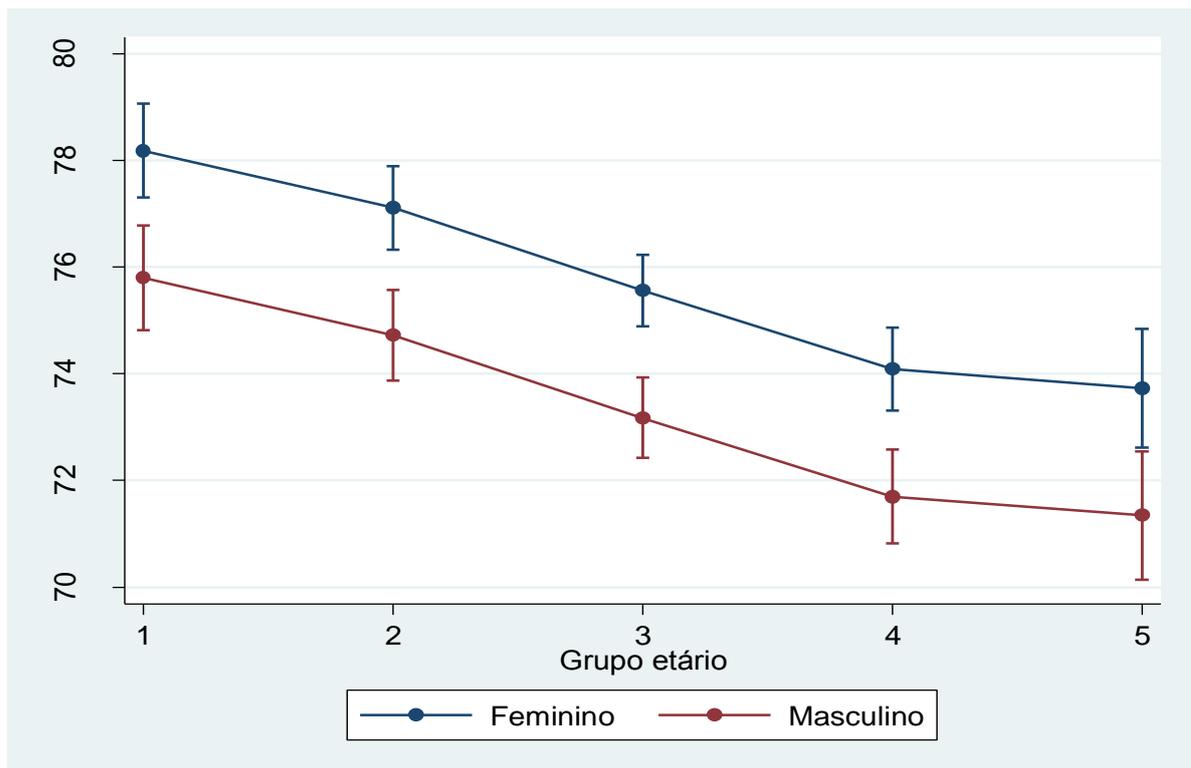


Figura 10 – Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para Frequência Cardíaca Média, de acordo com grupo etário e gênero. Grupos etários: 1(40-49 anos); 2(50-59 anos); 3(60-69 anos); 4(70-79 anos); 5(≥ 80 anos).

Nas análises envolvendo os cinco grupos etários, diferentes modelos de ANOVA foram empregados, além do teste de Kruskal-Wallis (Tabela 5). Com referência à associação entre maior FCM e gênero feminino, todos os testes resultaram em diferença significativa. Quanto à associação entre FCM e grupo etário, as ANOVAS One Way e 5x2 (fatores = grupo etário e gênero) apresentaram significância. Isso não se repetiu na ANOVA 5x2x2x2x2x2 (fatores anteriores + HAS + dislipidemia + diabetes) devido provavelmente à redução de poder em decorrência da ampliação dos fatores. Porém, na análise post hoc de subgrupos, o teste de Tukey sublinhou diferenças em termos de FCM, atingindo níveis de significância quando a comparação era feita entre faixas etárias não contíguas. Comparações entre gerontes

extremos e categorias adjacentes ficaram prejudicadas pelo menor número de indivíduos elegíveis arrolados com idade igual ou superior a 80 anos.

Tabela 5 – Testes paramétricos e não paramétricos para comparações entre médias de Frequência Cardíaca Média dos cinco grupos etários, estatística F e H com graus de liberdade (gl) e avaliação post hoc para subgrupos.

	gl	Teste	R ²	Eta ²	P
ANOVA ONE WAY	4	F = 17,457	0,036	0,039	<0,001
KRUSKAL-WALLIS	4	H = 65,283		-	<0,001*
ANOVA 5X2			0,066		
Grupo Etário	4	F = 13,908	-	0,031	< 0,001
Gênero	1	F= 40,623	-	0,023	< 0,001
Grupo*Gênero	4	F = 1,262	-	0,003	0,283
ANOVA 5X2X2X2X2			0,129		
Grupo Etário	4	F = 2,525	-	0,006	0,039
Gênero	1	F = 4,478	-	0,003	0,034
Hipertensão arterial	1	F = 2,297		0,001	0,130
Dislipidemia	1	F = 0,074		< 0,001	0,796
Diabetes	1	F = 0,027		< 0,001	0,869
Grupo*Gênero	4	F = 1,221		0,003	0,300
Grupo*Hipertensão	4	F = 2,318		0,006	0,055
Grupo*Dislipidemia	4	F = 1,338		0,003	0,254
Grupo*Diabetes	4	F = 0,027		< 0,001	0,869
POST HOC (Tukey)					
40-49 x 50-59 anos	-	-		-	0,285
40-49 x 60-69 anos	-	-		-	< 0,001
40-49 x 70-79 anos	-	-		-	< 0,001
40-49 x ≥ 80 anos	-	-		-	< 0,001
50-59 x 60-69 anos	-	-		-	0,017
50-59 x 70-79 anos	-	-		-	< 0,001
50-59 x ≥ 80 anos	-	-		-	< 0,001
60-69 x 70-79 anos	-	-		-	0,058
60-69 x ≥ 80 anos	-	-		-	0,092
70-79 x ≥ 80 anos	-	-		-	0,993

* Foi também realizado o teste de Jonckheere-Terpstra para alternativas ordenadas, que permite indicar o p de tendência em avaliações não paramétricas. Para grupo etário: $p < 0,001$.

Isoladamente, HAS, dislipidemia e diabetes mellitus não exerceram efeito preditivo quanto aos valores da frequência cardíaca média. Não houve interação entre grupo etário e

gênero, ou entre grupo etário e comorbidades. Nas situações em que ocorreu diferença estatisticamente significativa – elevação da idade e diferença de gênero –, os valores de R^2 e de Eta^2 encontrados nos diversos modelos indicam uma contribuição diminuta da variável implicada. Semelhante fenômeno se deu com os coeficientes beta padronizados dos cinco modelos de regressão linear. Nos dois primeiros, aplicou-se uma regressão simples, seja para o grupo etário ou para a idade como variável discreta. No terceiro, foram agregadas as três comorbidades e inseridas simultaneamente. Aplicou-se regressão hierárquica no quarto e no quinto modelos, a primeira em duas etapas e contendo apenas idade e gênero, e a segunda em três etapas, reincluindo-se as comorbidades (Tabela 6).

Tabela 6 – Estimativas de regressão linear para Frequência Cardíaca Média, mediante modelos do tipo simples, com múltiplas variáveis e modelos hierárquicos.

FCM: MODELOS DE REGRESSÃO	R	R² AJUSTADO	BETA PADRONIZADO	DURBIN-WATSON*/VIF**	P
GRUPO ETÁRIO	0,193	0,037	-	1,953*	< 0,001
IDADE	0,198	0,039	-	1,956*	< 0,001
ENTER: GRUPO ETÁRIO, GÊNERO E COMORBIDADES	0,251	0,060	-	2,001*	< 0,001
	-	-	-	-	-
Grupo Etário	-	-	- 0,206	1,134**	< 0,001
Gênero ***	-	-	0,156	1,011**	< 0,001
Hipertensão arterial	-	-	0,015	1,181**	0,543
Dislipidemia	-	-	- 0,002	1,108**	0,949
Diabetes	-	-	0,037	1,067**	0,126
HIERÁRQUICO:	-	-	-	2,003*	-
IDADE(1);	0,198	0,039	-	-	-
GÊNERO (2)	0,251	0,062	-	-	-
Idade	-	-	-0,202	1,001**	< 0,001
Gênero***	-	-	0,155	1,001**	< 0,001
HIERÁQUICO: GRUPO ETÁRIO (1);	-	-	-	2,001*	-
GÊNERO (2);	0,193	0,037	-	-	-
COMORBIDADES (3)	0,247	0,060	-	-	-
	0,251	0,060	-	-	-
Grupo Etário	-	-	- 0,206	1,134**	< 0,001
Gênero***	-	-	0,156	1,011**	< 0,001
Hipertensão arterial	-	-	0,015	1,181**	0,543
Dislipidemia	-	-	-0,002	1,108**	0,949
Diabetes	-	-	0,037	1,067**	0,126

**O gênero masculino foi empregado como referência.

Novamente, em todos os modelos de regressão se encontrou significância para a faixa etária e o gênero. Não obstante, a participação dessas duas variáveis foi diminuta, haja vista

os reduzidos valores dos coeficientes beta padronizados. Nos modelos hierárquicos, quando se analisou o papel individual das comorbidades, ele não foi significativo do ponto de vista estatístico.

Os valores de VIF em torno de 1 e o cômputo da equação de Durbin-Watson próximo a 2, acrescidos do resultado satisfatório do teste de homocedasticidade de Cook-Weisberg ($p = 0,892$) indicaram excelente adequação amostral aos modelos escolhidos para os testes de regressão. Isso também pôde ser corroborado mediante análise de resíduos padronizados de regressão envolvendo frequências de distribuição, probabilidade acumulada e valores críticos de distribuição Z em gráficos de dispersão.

5.2. Referentes à Variabilidade de Frequência Cardíaca

O processo de formação amostral e os fatores que levaram a eventuais exclusões estão explicitados no diagrama de fluxo (figura 7). A caracterização da amostra foi mantida (tabela 1) e os comentários acerca de medidas de associação ou de tendência entre os grupos etários foram igualmente explicitados no item anterior.

Os padrões de distribuição das variáveis de VFC no domínio do tempo para registros longos estão especificados (tabela 8). Média, desvio padrão, percentil 25, mediana (percentil 50), percentil 95 e percentil 99 foram calculados, tanto para as variáveis em sua apresentação natural, quanto mediante transformação logarítmica.

O teste de Shapiro-Francia foi compatível com distribuição não normal para todas essas variáveis ($p < 0,001$), conforme costuma ocorrer em amostras de grande tamanho. Entretanto, a proximidade entre média e mediana e a avaliação visual mediante histograma permitiu melhor caracterizar a forma de distribuição.

Para as variáveis SDNN, SDANN e SDNNIDX, médias e medianas se aproximaram da distribuição normal antes mesmo da transformação logarítmica. Para as variáveis rMSSD e pNN50, isso ocorreu somente após essa conversão.

Tabela 7 – Padrões de distribuição amostral das variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo em traçados de Holter de 24 horas

VARIÁVEL	Média	DP	IC 95%	P25	P50	P75	P95	P99
Não transformada								
SDNN	118,98	30,08	117-120	98	117	139	172	196
SDANN	107,69	29,88	106-109	87	106	127	162	181
SDNNIDX	47,87	14,34	47.2-48.5	38	46	56	74	90
Rmssd	30,22	15,52	29.5-30.9	19	26	36	62	87
pNN50	5,57	6,37	5.27-5.87	1,31	3,41	7,49	18,38	22,26
Logaritmo (ln)								
SDNN(ln)	4,74	0,26	4.73-4.75	4,58	4,76	4,93	5,15	5,27
SDANN(ln)	4,63	0,23	4.62-4.65	4,46	4,66	4,84	5,09	5,2
SDNNIDX(ln)	3,82	0,31	3.81-3.83	3,66	3,83	4,03	4,31	4,5
rMSSD(ln)	3,3	0,45	3.28-3.32	2,95	3,26	3,58	4,13	4,46
pNN50(ln)	1,07	1,26	1.01-1.13	0,27	1,23	2,01	2,91	3,37

DP: desvio padrão; ln: transformação logarítmica IC: Intervalo de Confiança; P: percentil; P50: mediana.

Os índices naturais de rMSSD e pNN50 apresentaram marcada variância, haja vista os respectivos valores do desvio padrão. Com a correção logarítmica, houve melhor adequação de rMSSD, se compararmos com pNN50. Sem embargo, essa característica foi melhor controlada após categorização em quartis durante a regressão logística ordinal.

Histogramas das variáveis em situação natural e logaritmicamente transformadas estão disponibilizados (figuras 11 e 12, respectivamente).

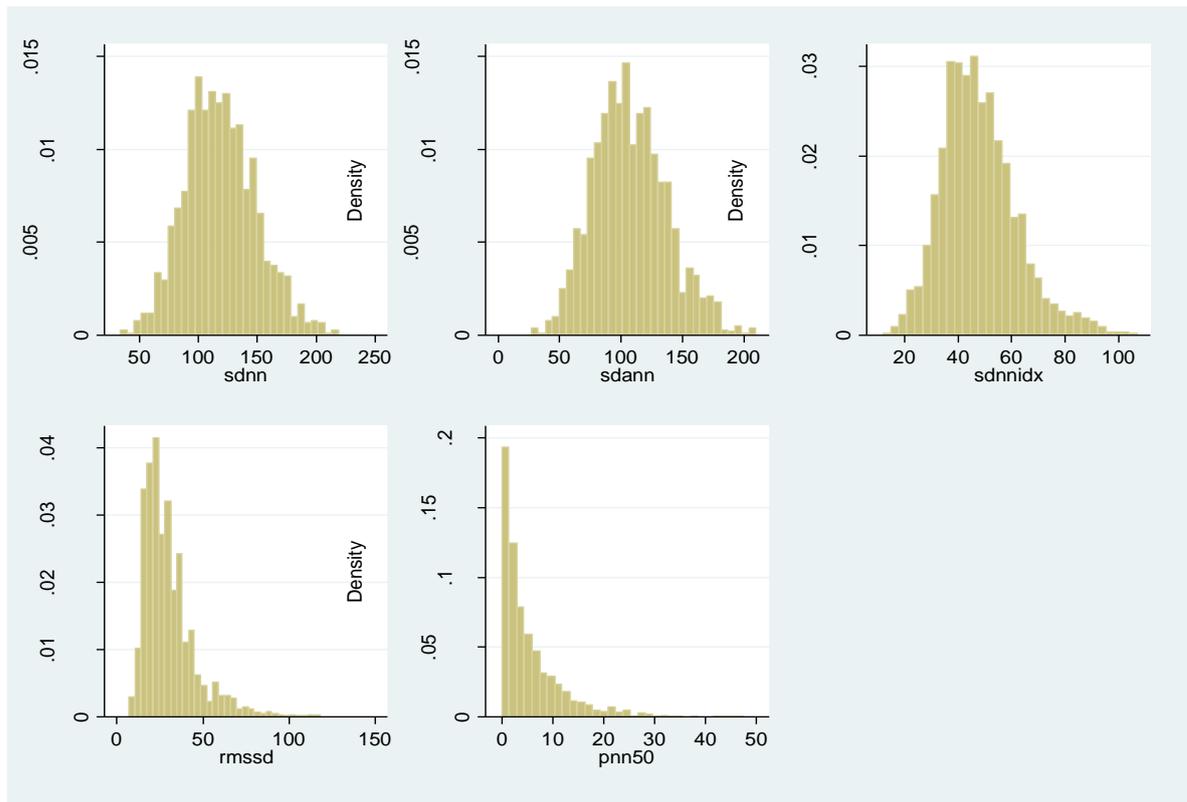


Figura 11 – Padrão de distribuição de variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50).

Conforme se nota, os histogramas de SDNN, SDANN e SDNNIDX já apresentavam razoável padrão de normalidade, enquanto rMSSD e pNN50 possuíam curvas com assimetria positiva, que foram “normalizadas” após a transformação logarítmica. Outros modelos de transformação foram igualmente testados – exponenciação quadrática e cúbica, raiz quadrada, assim como os inversos da variável, de sua raiz quadrada, ou de suas exponenciações cúbica e quadrática. Resultaram, porém, em menor grau de adequação à normalização dos parâmetros amostrais, tanto no aspecto visual quanto nos cálculos estatísticos.

Análises de interação envolvendo cada uma das variáveis de VFC foram negativas para associações entre grupo e diabetes, grupo e hipertensão, grupo e dislipidemia, gênero e diabetes, gênero e dislipidemia, gênero e hipertensão.

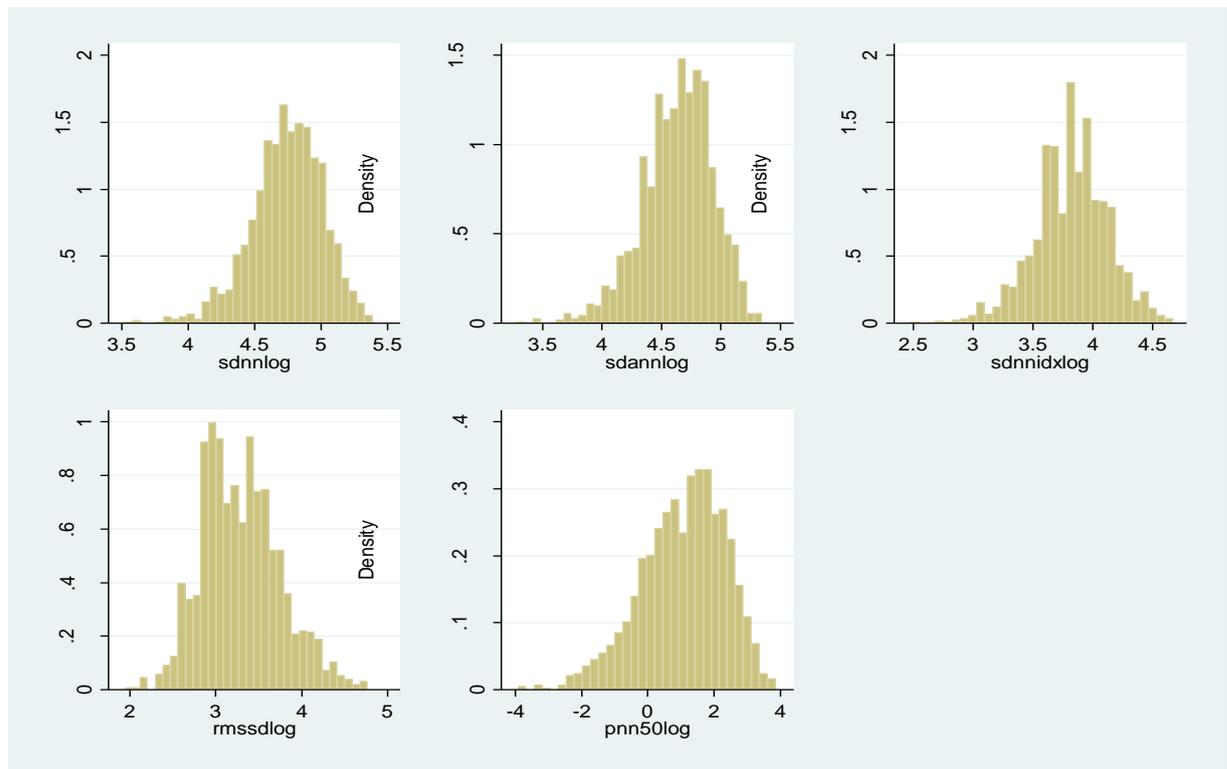


Figura 12 – Padrão de distribuição de variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo (*SDNN*, *SDANN*, *SDNNIDX*, *rMSSD* e *pNN50*) após transformação logarítmica.

Os valores de VFC e seus respectivos desvios padrão estão especificados abaixo (tabela 8). Os cálculos foram realizados para cada uma das cinco variáveis no domínio do tempo de acordo com o gênero e com a faixa etária. Padrões específicos para a associação entre gênero e faixa etária também foram estimados.

Tabela 8. Valores de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo e desvios padrão (DP) para traçados longos, de acordo com o gênero, a faixa etária e a associação entre gênero e faixa etária.

Faixa Etária	SDNN(DP)	SDANN(DP)	SDNNIDX(DP)	rMSSD(DP)	pNN50(DP)
GÊNERO					
Feminino	117(29)	105(28)	47(13)	31(15)	5,9(6,3)
Masculino	122(31)	110(31)	49(15)	28(16)	4,9(6,3)
FAIXA ETÁRIA					
40-49 anos	131(27)	118(27)	56(14)	33(14)	7,7(6,8)
50-59 anos	128(26)	117(26)	50(11)	28(12)	4,7(4,5)
60-69 anos	117(28)	106(28)	46(13)	28(15)	4,8(6,3)
70-79 anos	108(30)	97(30)	43(13)	30(16)	5,7(6,2)
≥80 anos	105(31)	93(30)	42(15)	33(20)	6,7(8,0)
GÊNERO X FAIXA ETÁRIA					
40-49 anos					
Feminino	128(25)	115(25)	55(13)	34(13)	7,8(6,6)
Masculino	139(29)	125(30)	60(16)	31(14)	7,4(7,4)
50-59 anos					
Feminino	127(26)	116(26)	49(11)	28(11)	4,8(4,4)
Masculino	129(25)	117(25)	53(12)	27(12)	4,6(4,6)
60-69 anos					
Feminino	114(27)	104(27)	45(13)	29(15)	5,3(6,7)
Masculino	120(30)	109(30)	46(13)	26(15)	4,0(5,5)
70-79 anos					
Feminino	108(29)	98(29)	42(12)	30(15)	5,4(4,8)
Masculino	108(33)	97(33)	43(13)	29(18)	4,6(6,8)
≥80 anos					
Feminino	101(32)	89(30)	41(16)	34(20)	7,0(7,8)
Masculino	111(28)	100(29)	43(13)	32(19)	6,0(8,3)

Gráficos de caixa e bigodes (boxplots) permitem uma avaliação visual, ainda exploratória, dos fenômenos (figura 13). Não obstante a presença de alguns valores atípicos (“outliers”), foi possível observar tendência de queda com o avançar da idade para valores de VFC referentes à modulação global (SDNN, SDANN, SDNNIDX). Por sua vez, as curvas das variáveis que avaliam o fluxo parassimpático (rMSSD e pNN50) apresentaram padrão em U, com diminuição do fluxo entre 40 e 60 anos, e incremento a partir dessa etapa.

Essas curvas, quando estratificadas de acordo com o gênero, se assemelham na forma em todas as cinco variáveis analisadas. Porém, os valores de SDNN, SDANN e SDNNIDX em mulheres tendem a ser mais baixos que em homens, enquanto o gênero feminino tende a apresentar maiores valores de rMSSD e pNN50. Esses achados demonstram menor modulação autonômica global e maior fluxo parassimpático no gênero feminino.

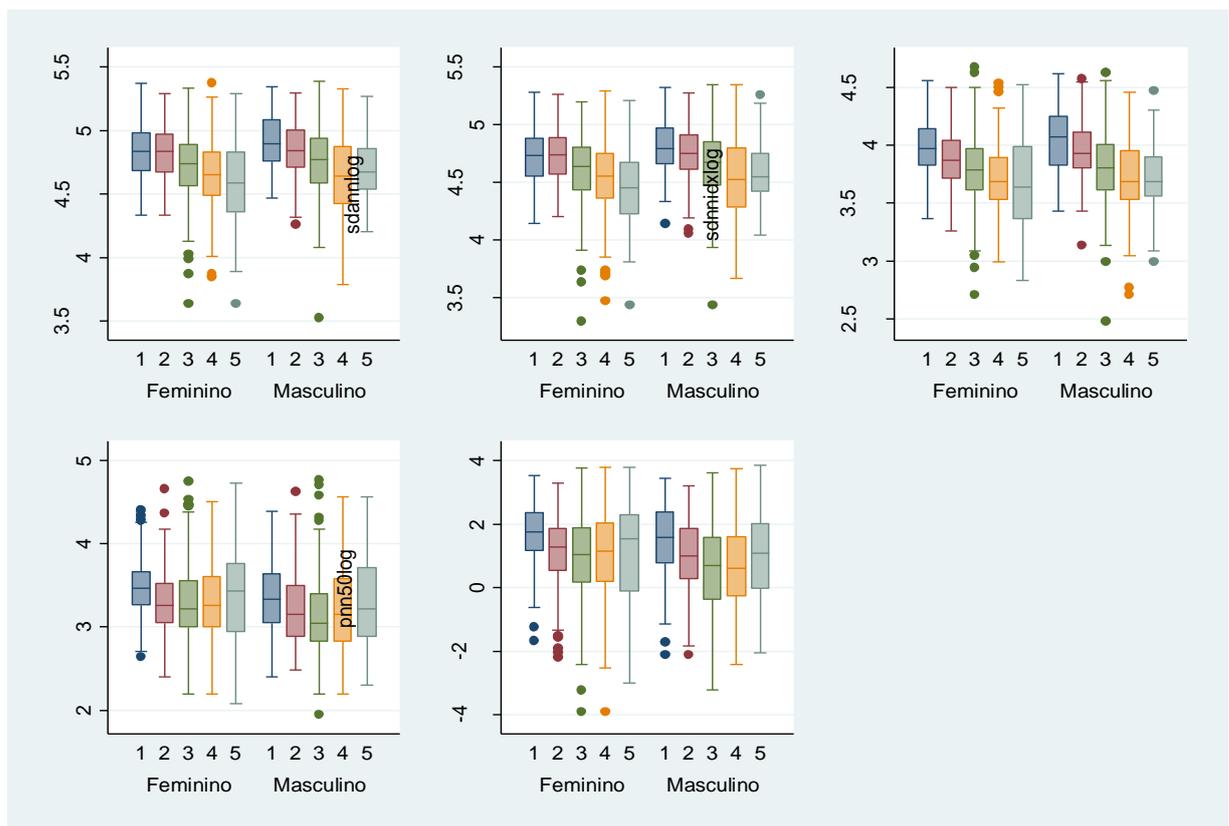


Figura 13. Gráficos de distribuição dos valores de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50) de acordo com a faixa etária e o gênero. A idade foi categorizada em cinco faixas etárias: 1(40-49 anos); 2(50-59 anos); 3(60-69 anos); 4(70-79 anos) e 5(≥ 80 anos).

Aplicou-se o modelo linear generalizado, tendo como variável dependente cada um dos cinco índices de VFC (SDNN, SDANN, SDANN, rMSSD e pNN50). As estimativas

foram ajustadas para o índice de massa corporal, grupo etário, gênero, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus não insulino dependente e dislipidemia. Para determinar o modelo, com melhor adequação, empregaram-se a razão de verossimilhança (log likelihood), assim como também os Critérios de Informação de Akaike (AIC) e bayesiano (BIC). Os menores valores indicaram a escolha do modelo mais apropriado. Para citar exemplo, durante comparações entre 5 opções, o AIC oscilou entre 0,05 e 10, tendo sido escolhido o primeiro parâmetro. O modelo que apresentou maior adequação foi aquele que incluiu as variáveis de VFC com transformação logarítmica, dentro da família gaussiana, “link” identidade, seguindo o método de “maximum likelihood”. Isso ocorreu com as cinco principais variáveis de VFC.

O erro padrão foi calculado por intermédio da matriz estimativa de variância e covariância, isto é, na matriz de informação observada (OIM, de “observed information matrix”). Os resultados estão apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Estimativa de coeficientes de regressão mediante modelo linear generalizado para as variáveis de Variabilidade de Frequência Cardíaca no domínio do tempo em registros de longa duração.

VARIÁVEL PRINCIPAL (VFC)				
SDNN(ln)	Coefficientes	Erro padrão	IC 95%	P
Grupo etário (referência =1)	-	-	-	-
Grupo 2	- 0,0246663	0,019	- 0,063 / 0,013	0,207
Grupo 3	- 0,1253313	0,018	- 0,161 / -0,088	<0,001
Grupo 4	- 0,2044731	0,020	- 0,244 / - 0,164	< 0,001
Grupo 5	- 0,2464197	0,025	- 0,295 / -0,197	< 0,001
Gênero (referência =masculino)	- 0,0443935	0,012	- 0,068 / - 0,019	< 0,001
Índice de massa corporal	- 0,0049328	0,001	-0,007 / -0,001	<0,001
Hipertensão arterial	0,0443935	0,013	- 0,027 / 0,024	0,896
Diabetes mellitus	- 0,072812	0,018	- 0,109 / -0,035	< 0,001
Dislipidemia	0,0121768	0,013	-0,013 / 0,038	0,358
SDANN(ln)	Coefficientes	Erro padrão	IC 95%	P
Grupo etário (referência =1)				
Grupo 2	- 0,008794	0,021	- 0,051 / 0,033	0,685
Grupo 3	- 0,1200304	0,020	- 0,160 / -0,079	< 0,001
Grupo 4	- 0,2106545	0,022	- 0,254 / - 0,166	< 0,001
Grupo 5	- 0,2669036	0,027	- 0,321 / - 0,212	< 0,001
Gênero (referência =masculino)	- 0,0427705	0,013	- 0,069 / - 0,015	0,002
Índice de massa corporal	- 0,0046696	0,001	- 0,007 / - 0,001	0,002
Hipertensão arterial	0,0070535	0,146	- 0,021 / 0,035	0,630
Diabetes mellitus	- 0,0728401	0,020	- 0,113 / - 0,031	< 0,001
Dislipidemia	0,0125137	0,140	-0,016 / 0,041	0,394

SDNNIDX (ln)	Coefficientes	Erro padrão	IC 95%	P
Grupo etário (referência =1)				
Grupo 2	- 0,00967858	0,022	- 0,140 / - 0,053	<0,001
Grupo 3	- 0,2054097	0,021	- 0,246 / - 0,163	< 0,001
Grupo 4	- 0,2699727	0,022	- 0,315 / - 0,224	< 0,001
Grupo 5	- 0,3129622	0,028	- 0,368 / - 0,257	< 0,001
Gênero (referência =masculino)	- 0,00432433	0,014	- 0,070 / - 0,015	0,002
Índice de massa corporal	- 0,0038631	0,015	- 0,006 / - 0,001	0,014
Hipertensão arterial	- 0,00269521	0,014	- 0,056 / 0,002	0,071
Diabetes mellitus	- 0,0795543	0,210	- 0,121 / - 0,037	< 0,001
Dislipidemia	- 0,0006044	0,014	- 0,029 / 0,028	0,968
rMSSD (ln)				
Grupo etário (referência =1)				
Grupo 2	- 0,145672	0,035	- 0,214 / - 0,077	< 0,001
Grupo 3	- 0,1719702	0,033	- 0,237 / - 0,106	< 0,001
Grupo 4	- 0,1191662	0,036	- 0,190 / - 0,047	0,001
Grupo 5	- 0,040671	0,044	- 0,128 / 0,047	0,363
Gênero (referência =masculino)	0,1078738	0,024	0,063 / 0,151	<0,001
Índice de massa corporal	- 0,0022121	0,025	- 0,007 / 0,002	0,372
Hipertensão arterial	- 0,016814	0,023	- 0,063 / 0,295	0,477
Diabetes mellitus	- 0,1360515	0,033	- 0,202 / - 0,069	< 0,001
Dislipidemia	- 0,0157796	0,023	- 0,062 / 0,031	0,507
pNN50				
Grupo etário (referência =1)				
Grupo 2	- 0,4581147	0,096	-0,647 / - 0,268	<0,001
Grupo 3	- 0,7044077	0,092	- 0,885 / - 0,523	< 0,001
Grupo 4	- 0,6306131	0,100	- 0,826 / - 0,433	< 0,001
Grupo 5	- 0,4242913	0,123	- 0,666 / - 0,182	0,001
Gênero (referência =masculino)	0,2735079	0,618	0,152 / 0,394	< 0,001
Índice de massa corporal	0,0087282	0,006	- 0,004 / 0,022	0,202
Hipertensão arterial	- 0,0606729	0,065	- 0,188 / 0,067	0,353
Diabetes mellitus	- 0,4203435	0,093	- 0,603 / - 0,236	< 0,001
Dislipidemia	0,0616505	0,006	- 0,004 / 0,221	0,202

VFC: variabilidade de frequência cardíaca; ln: transformação logarítmica; IC95: intervalos de confiança a 95%; diabetes mellitus: diabetes mellitus não insulino dependente. Grupos etários: 1(40-49 anos); 2(50-59 anos); 3(60-69 anos); 4(70-79 anos); 5(\geq 80 anos). Erro padrão calculado pelo método OIM (matrix de informação observada).

Na análise do modelo linear generalizado, observou-se redução significativa de SDNN, SDANN e SDNNIDX com o avançar da idade. Se tomarmos como referência os valores dos coeficientes estimados para o subgrupo de adultos entre 40 a 49 anos, nota-se que o “tamanho do efeito” dessa redução, por assim dizer, aumenta em proporção direta ao envelhecimento. Em mulheres, os valores dessas variáveis são inferiores aos de homens (conforme já havia sido demonstrado na tabela 9), e essa diferença atingiu significância estatística mesmo após os ajustes para as demais covariáveis. Hipertensão arterial sistêmica e

dislipidemia não apresentaram associação com SDNN, SDANN e SDNNIDX. O índice de massa corporal (IMC) se associou discretamente com a redução de valores, enquanto indivíduos com diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID) apresentaram decréscimo significativo.

Se comparados o “tamanho do efeito” entre os preditores que apresentaram significância estatística, em ordem decrescente de importância, destaca-se primeiramente a faixa etária, seguida da diferença de DMNID e gênero e, finalmente, o IMC.

Com relação às variáveis rMSSD e pNN50, grupo etário, gênero e DMNID apresentaram associação significativa. Igualmente, manteve-se semelhante hierarquia na gradação de tamanho do efeito, com exceção do IMC, que não apresentou associação. Entretanto, o padrão de distribuição de rMSSD e pNN50 adquiriu forma em U, ao invés da linearidade explicitada nas três primeiras variáveis. De fato, foi possível calcular os chamados “efeitos marginais”, isto é, a média estimada, e estratificar segundo o grupo etário e o gênero. Não obstante, efeitos complexos, envolvendo múltiplas associações, tornam-se pouco perceptíveis na observação de tabelas, embora possam ser facilmente visualizados mediante apresentação gráfica (figura 14).

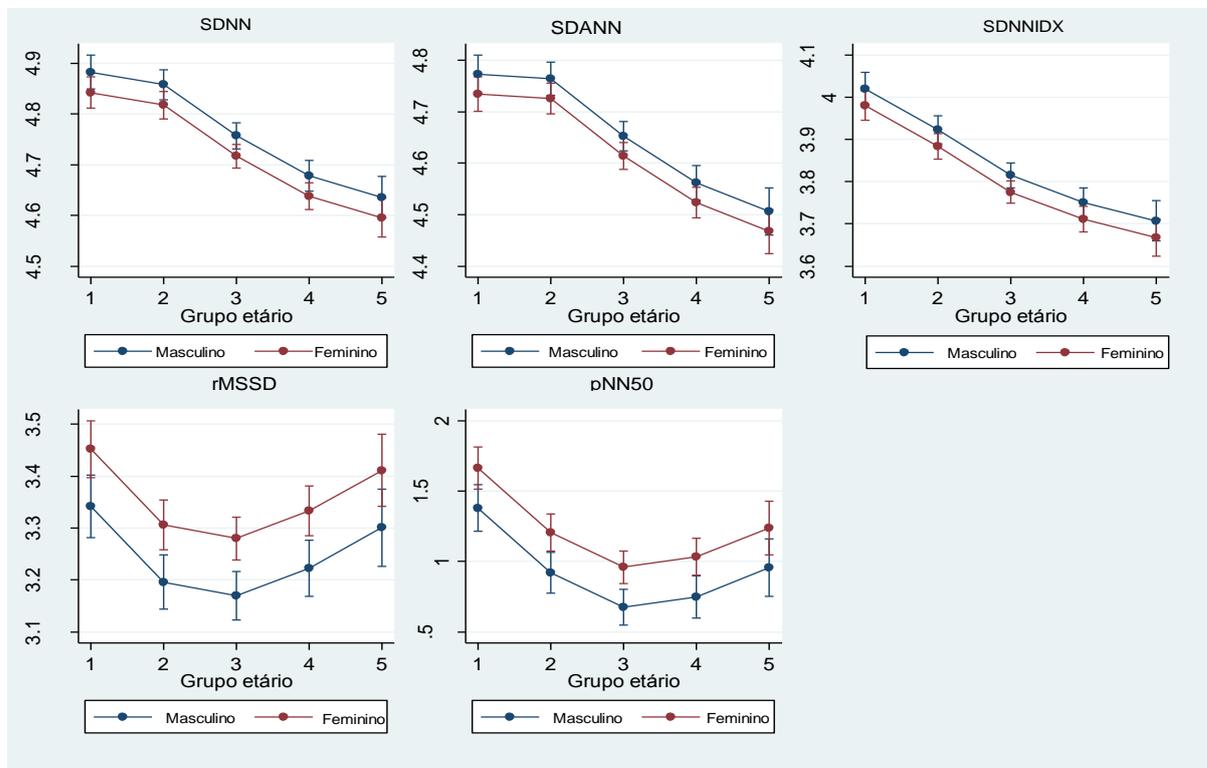


Figura 14 – Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD e pNN50 logaritmicamente transformados, de acordo com o grupo etário e o gênero. Grupos etários: 1(40-49 anos); 2(50-59 anos); 3(60-69 anos); 4(70-79 anos); 5(\geq 80 anos).

Se, separadamente, forem inseridos no eixo Y os valores dessas cinco variáveis (após transformação logarítmica, com os coeficientes ajustados para as covariáveis, mantendo os pressupostos robustos do modelo linear generalizado) e representados no eixo X os grupos etários, a relação entre os preditores e os desfechos torna-se melhor esclarecida.

Quando cotejadas com indivíduos do gênero masculino, mulheres apresentaram valores médios reduzidos de SDNN, SDANN e SDNNIXT em todo o espectro etário, embora mantivessem a mesma tendência de queda que homens. Em contrapartida, os valores de pNN50 e rMSSD no gênero feminino é superior ao de homens em todo o espectro etário. Não obstante, ambos os gêneros apresentam curvas em U simétricas para essas duas últimas variáveis.

Adicionalmente, analisou-se o perfil de uma associação mais complexa, encampando grupos etários, gênero e diabetes, ou seja, os preditores de maior relevância encontrados nos modelos aplicados. As diferenças de tamanho de efeito são mais facilmente perceptíveis se as médias estimadas para cada categoria forem delineadas em disposições gráficas, conforme de fato se fez, tendo sido selecionadas as variáveis SDNN e rMSSD em suas respectivas transformações logarítmicas (figura 15).

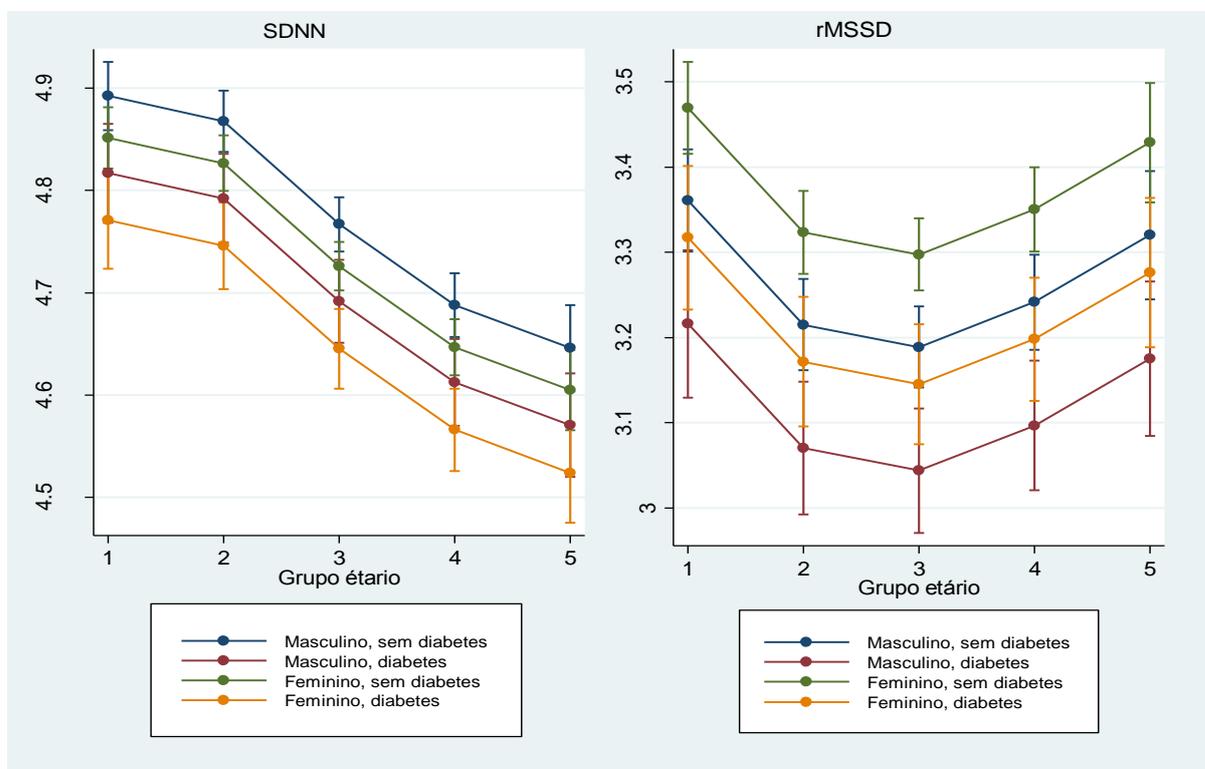


Figura 15 – Médias e intervalos de confiança a 95% estimados para SDNN e rMSSD logaritmicamente transformados, de acordo com o grupo etário, gênero e diabetes. Grupos etários: 1(40-49 anos); 2(50-59 anos); 3(60-69 anos); 4(70-79 anos); 5(≥ 80 anos).

Diabéticos não insulino-dependentes apresentaram os valores mais baixos de SDNN em todas as faixas etárias. Esse fenômeno, compatível com redução global da modulação autonômica e possível predomínio do simpático, foi mais acentuado em mulheres diabéticas, uma vez que indivíduos do gênero feminino já possuíam índices inferiores ao de homens. Igualmente, diabéticos não insulino-dependentes apresentaram os valores mais baixos de rMSSD em todas as faixas etárias. Desta vez, porém, esse fenômeno, compatível com redução do fluxo vagal, foi mais acentuado em homens, haja vista indivíduos do gênero masculino já possuírem índices inferiores aos de mulheres.

Análises de sensibilidade foram efetuadas para todas as variáveis principais, tomando-se como subgrupo indivíduos assintomáticos (1014), ou em uso de no máximo 2 medicamentos (1190) ou sem prescrição médica de medicamentos (458). Os resultados foram semelhantes. Tanto grupo etário, quanto diferença de gênero e índice de massa corporal apresentaram valores de p significativos. Diabetes mellitus não insulino-dependente foi preditor de significância estatística em todas as análises de sensibilidade, exceto com o subgrupo de indivíduos sem uso de qualquer tipo de medicamento, provavelmente devido ao baixo poder por insuficiência amostral. De igual maneira, não diabéticos (1533) apresentaram valores significativos de p para grupo etário e gênero em todas as cinco principais variáveis, sendo também mantidas as covariáveis do modelo. Por fim, um subgrupo de não hipertensos, não diabéticos e não dislipidêmicos (660) foi analisado, com resultados superponíveis em termos de grupo etário e diferença de gênero.

As estimativas baseadas na regressão logística ordinal com ajustes de odds parciais proporcionais apresentaram resultados concordantes. Quatro categorias foram criadas para cada uma das variáveis de VFC, de acordo com os percentis dos dados mensurados, isto é, sem transformação logarítmica: 1 (percentil ≤ 25); 2 (percentil entre 26 e 50); 3 (percentil entre 51 e 75); 4 (percentil > 75).

A diferença entre as categorias de percentis foi significativamente influenciada por grupo etário, gênero e diabetes ($p < 0,001$ nas três situações), mas não sofreu interferência de hipertensão, dislipidemia e índice de massa corporal. Houve associação entre aumento de idade e percentis mais baixos de SDNN, SDANN e SDNNIX (odds ratio entre 0,51 e 0,68, a depender da estimativa parcial; $p < 0,001$ para todas as estimativas). Para essas mesmas variáveis, mulheres apresentaram chances de percentil inferior ao de homens (odds ratio entre 0,70 e 0,78; $p < 0,006$), assim como indivíduos diabéticos também apresentaram chances de percentil inferior ao de não diabéticos (odds ratio entre 0,60 e 0,65; $p < 0,001$). Estimativas para as variáveis rMSSD e pNN50 não se aplicaram nessa configuração, haja vista a ausência

de linearidade de suas respectivas curvas de distribuição, o que inviabiliza o estabelecimento de um padrão ordinal.

Procurou-se também avaliar a multidimensionalidade do fenômeno. Para tanto, empregou-se a análise múltipla de variância e covariância (MANCOVA), que permite estimar inter-relacionamentos entre preditores e mais de um desfecho simultaneamente, além de informações adicionais, imperceptíveis à avaliação individualizada para cada desfecho. Na análise exploratória, a combinação entre variáveis dependentes decorreu dos padrões de normalidade de curva e da estimativa de multicolinearidade, além da representatividade da medida. SDNN, SDANN e SDNNIDX não apenas representam semelhante dimensão do sistema nervoso autônomo, mas também, conforme se demonstrou, idêntica direção e tendência na amostra estudada. Por outro lado, rMSSD e pNN50 se assemelham em termos de representatividade da função colinérgica, não obstante esta última apresentar curva de distribuição com acentuada assimetria.

A escolha recaiu na medida de fluxo global mais frequentemente utilizada (SDNN) e na mensuração de fluxo parassimpático mais estável (rMSSD). O modelo de MANCOVA empregou como ajuste de covariável o índice de massa corporal (IMC), e as variáveis categóricas preditoras foram: grupo etário, gênero, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Para o desfecho combinado de SDNN e rMSSD, grupo etário ($p < 0,0001$), gênero ($p < 0,0001$) e diabetes ($p < 0,0005$) apresentaram valores de traço de Pillai e lambda de Wilks com significância estatística. Isso também ocorreu para o IMC (0,0121), mas não apresentou significância estatística para HAS ($p = 0,71$) e dislipidemia ($p = 0,26$).

Em decorrência do padrão de distribuição em U, uma análise de sensibilidade para MANCOVA foi realizada, desta vez utilizando termos quadráticos e cúbicos de rMSSD, alcançando semelhantes resultados. O mesmo se diga para outras análises de sensibilidade – por exemplo, no subgrupo de assintomáticos, em indivíduos sem uso diário de medicação ou em sujeitos não diabéticos. A análise discriminante com o modelo completo resultou em dois autovalores (“eigenvalues”) com significância estatística ($p < 0,001$), o primeiro deles responsável por 87% da variância. O gráfico das cargas de função discriminante padronizadas (“loading plot”) corroborou essa diferenciação, haja vista as variáveis SDNN e rMSSD estarem distantes entre si, assim como também dos scores “zero” de ambos os eixos.

VI. DISCUSSÃO

6.1. Relativa à Frequência Cardíaca Média

A frequência cardíaca média reduziu gradualmente com a idade e se apresentou ligeiramente superior em mulheres. Apesar da significância estatística, a magnitude do efeito foi discreta. O IMC não apresentou correlação com FCM. Dislipidemia, diabetes mellitus não insulino dependente e hipertensão arterial sistêmica não estiveram associados aos padrões de FCM.

O predomínio de mulheres à medida que avança a faixa etária tem sido provavelmente devido a uma maior expectativa de vida nesse gênero, quando comparado com idosos do gênero masculino (SALGADO, 2002).

As três comorbidades avaliadas na pesquisa (HAS, diabetes mellitus não insulino dependente e dislipidemia) apresentaram distribuição homogênea e não exerceram influência no comportamento da FCM. Quanto à prevalência, apresentaram padrão semelhante ao costumeiramente descrito em estudos epidemiológicos de outras localidades no Brasil (CAMPOS et al., 2009; FERREIRA et al., 2010).

No estudo CARLA (Cardiovascular Disease, Living and Ageing), com uma amostra de pouco mais de 1700 indivíduos, a idade variou entre 45 e 83 anos e também não foi encontrada uma relação consistente entre parâmetros de Variabilidade de Frequência Cardíaca e os principais fatores de risco cardiovascular (GREISER et al., 2009).

Embora geralmente seja considerado que o automatismo sinusal diminui durante o processo de envelhecimento (CHOW et al., 2001; DIMARCO, 1990; TASAKI et al., 2006), o valor prognóstico, o potencial terapêutico e a relevância clínica têm sido questionados em vista da diversidade de resultados e de interpretação (BONNEMEIER et al., 2003; FOX et al., 2007).

No Japão (TASAKI et al., 2006), os valores médios de NN ao Holter de 24 horas em 15 indivíduos com idade superior a 65 anos foram analisados em dois momentos, com intervalo de 15 anos, tendo havido ligeiro encurtamento do ciclo sinusal, embora alcançando significância estatística ($0,976 \pm 0,115$ x $0,903 \pm 0,117$; $p = 0,0019$). Não obstante, os autores do presente artigo calcularam a diferença segundo a fórmula de Cohen e corrigiram para cada ano de vida, com resultado ínfimo ($d = 0,0413$).

Na Dinamarca, em uma pesquisa cuja amostra era formada por 260 indivíduos saudáveis com idade variando entre 40 e 79 anos, obteve-se FCM igual a 74 ± 18 bpm

(BJERREGAARD, 1983). O menor valor de desvio padrão no presente estudo sugere maior homogeneidade da amostra, além da maior precisão em decorrência do emprego de traçados de longa duração.

Num estudo de caso-controle realizado no Rio Grande do Sul (FAGUNDES; CASTRO, 2010), o registro da FC de repouso no grupo controle de 5410 pacientes com idade média igual a $55,4 \pm 10,4$ anos apresentou valor médio de $72,1 \pm 12,6$ bpm. Este também foi uma estimativa próxima dos atuais achados descritos no exame de Holter. Porém, ao contrário da eletrocardiografia ambulatorial de 24 horas, medições rotineiras e imediatas de frequência cardíaca estão sujeitas a variância decorrente de vários tipos de interferência, tais como a temperatura ambiente, a presença do examinador e o estado emocional do examinado (HANSEN et al., 2008). Novamente, o desvio-padrão obtido através da frequência cardíaca de repouso foi bastante superior àquela resultante da medida da FCM aqui encontrada por intermédio de registro de 24 horas.

Esse aspecto da questão pode ser ilustrado em análise de outra pesquisa (WAKIDA et al., 1994), onde foram utilizadas ambas as medições (frequência cardíaca de repouso e FCM). Primeiramente, comparou-se a frequência cardíaca de repouso de 32 pacientes centenários (idade entre 100 e 106 anos) com 89 pessoas saudáveis (idade entre 63 e 95 anos). Foi encontrada uma diferença entre os primeiros ($76,8 \pm 12,7$) e os segundos ($74,9 \pm 5,9$), com significância estatística ($p < 0,005$). Porém, quando se mediu a FCM durante Holter de 24 horas, esta se situou em torno de 72 bpm, e não houve diferença significativa entre grupos. Tais achados se assemelham aos encontrados no presente estudo. Os autores atribuíram o aumento da frequência cardíaca de repouso em centenários ao esforço prévio durante o deslocamento para a maca, ou a alguma expectativa de ordem emocional, diante da realização do exame.

O Baltimore Longitudinal Study on Ageing (BLSA) avaliou 69 homens e 29 mulheres com idade entre 60 e 85 anos. Os pacientes foram divididos em três grupos: 59 indivíduos com idade entre 60 e 69 anos; 32 com idade entre 70 e 79 anos; e apenas 7 integrantes com idade ≥ 80 anos (FLEG; KENNEDY, 1982). Todos foram considerados “saudáveis” de acordo com os seguintes critérios: ausência de enfermidade sistêmica ou doença cardíaca manifesta; exame físico do coração sem anormalidades; pressão arterial de até 160/95 mmHg; eletrocardiograma sem alterações morfológicas importantes; função pulmonar satisfatória; teste ergométrico dentro dos padrões de normalidade; sem uso de medicamentos antiarrítmicos e betabloqueadores. Os registros de eletrocardiografia dinâmica duraram entre 17 e 26 horas. Não foi encontrada variação significativa da FCM com a idade. Entretanto, a

FCM das mulheres ($76,9 \pm 8,0$) foi significativamente mais elevada que a dos homens ($69,8 \pm 8,8$), com valor de $p < 0,001$.

Comparado à presente pesquisa, e embora corrobore nossos achados, o BLSA apresentou maior diferença com relação ao gênero, o que pode dever-se ao menor tamanho amostral e à maior variabilidade de duração do registro eletrocardiográfico. Outro aspecto importante a ser comentado sobre o estudo BLSA é a excessiva proporção de homens (cerca de 70%). Isso decorreu da forma de ingresso, que foi voluntária e ativa da parte dos pacientes. Adicionalmente, a mensuração, obtida em regime de internamento, pode enviesar os resultados, uma vez que possivelmente não refletiram o ambiente natural (WENGER et al., 2005).

Embora ainda não completamente desvendados, os mecanismos adaptativos e reflexos envolvidos na resposta cronotrópica são considerados complexos e de origem multifatorial (ANJOS-ANDRADE et al, 2010; DE SUTTER et al., 2006; MYERS et al.,2007; SOUSA, 2006). Diversos fatores relacionados com a modulação autonômica durante o processo de envelhecimento, agônicos e antagônicos, podem estar relacionados com a manutenção do status de equilíbrio da FCM. Afinal, se comparada ao efeito da idade na redução frequência sinusal intrínseca, o discreto descenso da FCM indicaria a presença de fatores de “amortecimento”, por assim dizer. Além de anormalidades ou diversidade de respostas no balanço autonômico, uma alteração discreta da frequência cardíaca conforme a encontrada no presente estudo poderia eventualmente decorrer de variações transitórias do fluxo sanguíneo na parede atrial, reduções progressivas do volume sistólico, alterações de complacência ventricular produzidas pela disfunção diastólica e reduzida viabilidade miocárdica, entre outros fatores (LAKATTA, 1993).

Em estudo seminal (JOSE; COLLINSON, 1970), a frequência sinusal intrínseca (FCI) foi determinada em 432 indivíduos saudáveis, de ambos os gêneros, com idade entre 16 e 70 anos. De acordo com a metodologia proposta pelos autores, obteve-se bloqueio beta-adrenérgico com infusão endovenosa de propranolol (0,2 mg/kg) e bloqueio colinérgico com atropina (0,04 mg/kg). A mensuração ocorria cinco minutos após as infusões. Verificou-se que a idade era o principal fator determinante de redução da frequência sinusal intrínseca. Por intermédio de análise de regressão linear, extraíram-se duas fórmulas de predição, de acordo com o gênero:

- FCI (gênero masculino) = $118 - (\text{idade} \times 0,55)$
- FCI (gênero feminino) = $119 - (\text{idade} \times 0,61)$

Embora haja eventuais questionamentos acerca da acurácia absoluta da metodologia empregada (OPHOF, 2000), essa técnica tem sido amplamente utilizada e reconhecida em ambiente clínico e científico atual. De fato, na ausência de melhor paradigma de investigação clínica da FCI, o supramencionado método de duplo bloqueio autonômico tornou-se ubíquo e referencial (VALENTINI; PARATI, 2009).

Feitas essas considerações, é possível estimar com razoável precisão a FCI de indivíduos segundo a idade, obviamente dentro do escopo etário então utilizado. Por exemplo, a FCI para homens e mulheres de 40, 50, 60 e 70 anos de idade seria, respectivamente, em batimentos por minuto (bpm): 96 e 94,6; 93,25 e 88,5; 85 e 82,4; 79,51 e 76,3.

Notadamente, a discreta redução da FCM no presente estudo – abaixo de 5 batimentos em cinco décadas (tabela 2) – é bem inferior à diminuição da frequência sinusal intrínseca – que, conforme explicitado nos cálculos acima, apresenta tendência de queda de cerca de 5 batimentos por década. Outro cotejo que não deve ser negligenciado: comparando-se os padrões de acordo com o gênero, em indivíduos de mesma idade, embora a FCI de mulheres se apresente inferior em cerca de 2 a 3 batimentos, a FCM apresenta valores absolutos semelhantes, mas em direção oposta, isto é, indivíduos do gênero feminino possuem FCM superior, em torno de 2 a 3 batimentos (tabela 2, figuras 9 e 10).

É possível que esses fenômenos decorram da atuação de mecanismos de adaptação do sistema cardiovascular durante o processo de envelhecimento (TASAKI et al., 2006; VALENTINI; PARATI, 2009), tais como o balanço a favor do tônus simpático diante de um menor desempenho miocárdico frente às atividades diárias, incluindo graus variáveis de esforço físico, a despeito de valores normais de fração de ejeção em repouso. Com efeito, diversos estudos identificaram tendência de predomínio da modulação simpática sobre a parassimpática com a avançar da idade (FOX et al., 2007; ZULFIQAR et al., 2010).

Embora não se conheçam por completo os motivos, o aparente “descompasso” na redução da FCM com a idade pode ser deduzido da análise de outros trabalhos com idosos submetidos ao exame de Holter de 24 horas (HANSEN et al., 2008; KANTELIP et al., 1986; KOSTIS et al., 1982). Há, também, um estudo longitudinal em gerontes saudáveis (com idade > 60 anos), onde se observou, comparando-se os dados iniciais com os de 15 anos após, dissociação entre a discreta queda da FCM e uma maior redução do fluxo autonômico global e do fluxo parassimpático (TASAKI et al., 2006). Diferenças de padrões de VFC segundo o

gênero têm igualmente sido sugeridas (BONNEMEIER et al., 2003; HUANG et al, 2013; MOODITHAYA; AVADHANY, 2011).

Alterações progressivas da complacência ventricular também podem estar implicadas nesses fenômenos adaptativos. A função diastólica do ventrículo esquerdo tem sido considerada preditora “poderosa” e “independente”, não apenas em coronariopatas (BARBERATO; PECOITS-FILHO, 2007; GUNASEKARAN et al., 2012; MOLLER et al, 2003). O índice de volume de átrio esquerdo (IVAE) é o marcador de maior destaque na avaliação da função diastólica, representando em adultos e idosos não apenas a “saúde do átrio”, mas o grau de saúde global do indivíduo (PRITCHETT et al., 2005; SOUSA, 2006). Considera-se normal o valor de IVAE ≤ 32 ml/m², havendo, porém, marcada tendência de ultrapassagem desse limiar durante o processo de envelhecimento, quando então se instala a disfunção diastólica (BEINART et al., 2004).

Em recente pesquisa (artigo 4, enviado para publicação), o índice de volume de átrio esquerdo foi preditor de eventos tardios (acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio ou óbito por qualquer causa) no seguimento de um ano em indivíduos com síndrome coronária aguda). A idade média nessa amostra de 171 pacientes foi 66 ± 13 anos. Mesmo após ajustes estatísticos para idade, gênero, forma de apresentação da síndrome coronária aguda, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e fração de ejeção, valores relativamente baixos do índice de volume de átrio esquerdo (≤ 32 ml/m²), quando comparados com valores elevados (> 32 ml/m²), correlacionaram-se com maior taxa de sobrevida livre de eventos.

Novas investigações nesse mister, associando medições de Frequência Cardíaca Média à Variabilidade de Frequência Cardíaca e à função diastólica, poderão elucidar o fenômeno ou corroborar algumas das hipóteses aventadas.

6.2. Relativa à Variabilidade de Frequência Cardíaca

A modulação autonômica global reduziu com a idade e apresentou valores mais baixos no gênero feminino. Diabetes mellitus não insulino dependente e IMC também apresentaram associação com o fenômeno. O fluxo parassimpático se caracterizou por padrão em U, com nadir entre 60 e 69 anos e foi superior em mulheres para todas as faixas etárias. Diabetes mellitus não insulino dependente esteve associado a exacerbação desses padrões, apresentando valores inferiores de modulação autonômica global e fluxo parassimpático, independente de gênero. Os valores de IMC não se associaram aos padrões de fluxo parassimpático.

Dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica não exerceram efeitos significativos na modulação autonômica global ou no fluxo parassimpático.

A carência de parametrização normativa ubiquamente aceita para índices de VFC e a discrepância nos resultados até então observados têm feito com que a comunidade científica conclame pesquisadores a realizarem pesquisas voltadas para a população saudável, aliando-se a isso adequado tamanho amostral e rigor metodológico (NUNAN et al., 2010). Com efeito, pouco ainda se sabe acerca da modulação autonômica durante o processo de envelhecimento (ZULFIQAR et al., 2010).

Em termos de modulação autonômica, os presentes achados indicam tendência de decréscimo da modulação autonômica global durante o processo de envelhecimento, com provável predomínio do simpático, uma vez que o fluxo parassimpático aumentado ou diminuído não parece interferir nessa tendência. De fato, o fluxo parassimpático apresentou padrão em U, tendendo a reduzir até a sexta década, para então incrementar. Adultos e idosos do gênero feminino apresentam menor modulação global (SDNN, SDANN e SDNNIDX) e maior fluxo parassimpático (rMSSD e pNN50), se comparados aos do gênero masculino.

O IMC apresentou discreta – porém estatisticamente significativa – correlação inversa com os parâmetros de modulação autonômica global, mas ausência de associação com o fluxo parassimpático. Entretanto, há que se valorizar o achado, uma vez que os valores médios de IMC nesta amostra foram compatíveis com sobrepeso ($26,73 \pm 4,45$), ou seja, apenas 20% apresentou obesidade, e os coeficientes foram calculados por quilograma de peso. De fato, estudos experimentais com registros microneurográficos têm identificado incremento da atividade simpática e redução da modulação global em obesos (MALPAS, 2010).

Diabéticos não insulino dependentes apresentaram redução da modulação autonômica global, com importante redução do fluxo parassimpático.

O aumento da prevalência de comorbidades é esperado durante o processo de envelhecimento. Em estudos longitudinais, esse fenômeno ocorre de maneira progressiva. No presente estudo, embora tenha sido encontrada tendência semelhante, houve maior prevalência de agravos na sexta década, com decréscimo a seguir.

Existem dois motivos que justificam tais achados. Em primeiro lugar, é sabido que, em estudos transversais, dados encontrados entre os mais idosos costumam decorrer de fatores relacionados à “sobrevivência dos mais aptos” (FLEG; LAKATTA, 2005). Em segundo lugar, devido ao fato de ter-se incluído na pesquisa indivíduos com padrão de “longevidade saudável”. Logicamente, não foram considerados elegíveis os gerontes cujas comorbidades prejudicaram sua capacidade funcional ou cognitiva, ou ainda demandaram utilização de

medicamentos constantes nos critérios de exclusão. Isso também justifica a prevalência relativamente mais baixa dessas comorbidades, se comparada com recente avaliação epidemiológica de fatores de risco cardiovascular na população dos Estados Unidos (GO et al., 2013).

De igual modo, o predomínio do gênero feminino em todos os grupos etários pode dever-se a questões comportamentais – capazes de determinar a busca ativa de avaliação preventiva –, maior presença de sintomas inespecíficos, tais como dor precordial atípica ou palpitações – o que motivaria a solicitação de exames durante a consulta médica – ou ainda diferenças de gênero a favorecer mulheres em termos de menor prevalência de fatores de riscos e menor acometimento do sistema cardiovascular (MERCURO et al, 2010), algo que as tornaria mais facilmente elegíveis para inclusão na presente pesquisa. Não obstante essas considerações, o padrão de distribuição por gênero e faixa etária emula o encontrado para a população de gerontes no Censo 2010 realizado pelo IBGE (figura 2).

Até onde se pode investigar, a presente pesquisa dispôs do maior tamanho amostral em termos de VFC com múltiplas variáveis no domínio do tempo em traçados de longa duração. Devido à atual carência de padronização de valores de VFC para registros completos em Holter de 24 horas, os achados do presente estudo proporcionam substrato para futuras análises e comparações entre diferentes centros de pesquisa. Adicionalmente, novas estimativas de tamanho do efeito podem ser realizadas e cotejadas com os atuais dados. Para tanto, procurou-se disponibilizar variados índices e coeficientes, sejam para as variáveis conforme naturalmente observadas, sejam para as transformações logarítmicas, incluindo modelos de análise individualizada para cada variável e modelos de análise em conjunto.

Com relação à modulação autonômica global, onde se observou tendência de queda linear com a idade, esse achado se compatibiliza com estudos prévios (BONNEMEIER et al., 2003), que sugerem que o fenômeno já esteja presente em faixas etárias menores. Na presente pesquisa, o decréscimo ocorreu em ambos os gêneros e aparenta atenuar em idosos extremos, por volta da oitava década. No entanto, em decorrência do reduzido número de indivíduos elegíveis nessa faixa etária, faz-necessário reavaliar essa questão em análises futuras, uma vez que o registro ED-MAIS (Eletrocardiografia Dinâmica – Monitoração Ambulatorial em Idosos Saudáveis) continua a arrolar sujeitos.

Quanto ao fluxo parassimpático, a curva em U alcançou o nadir entre 60 e 69 anos. De 40 a 59 anos, ocorreu decréscimo do fluxo vagal. A partir de 60 anos, houve incremento progressivo da via colinérgica. De todo o modo, não foi possível determinar o alcance máximo dessa tendência, ou seja, se porventura ela cessa em determinada faixa etária, uma

vez que os gerontes extremos foram aglutinados em uma só categoria, com idade igual ou superior a 80 anos. Outro empecilho é, também, o reduzido tamanho amostral em elevada faixa etária, o que de fato não causa surpresa, em se tratando arrolar idosos funcionalmente ativos, sem déficit cognitivo ou comorbidades em estágio debilitante. Essa resposta, ainda por esclarecer-se, pode dever-se a algum mecanismo compensatório, deflagrado pela contínua queda do fluxo global e predomínio do fluxo simpático. Mas o tema extrapola o escopo do presente estudo, que foi precipuamente delineado para a obtenção de parâmetros de VFC e a identificação de eventuais associações com idade, gênero e algumas comorbidades em indivíduos adultos e idosos funcional e cognitivamente ativos.

A despeito dessas considerações, os atuais achados se contrapõem a estudos anteriores em que se teria evidenciado redução progressiva do fluxo parassimpático com a idade (MADDEN et al., 2008). De fato, a evidência de redução do parassimpático entre a infância e o final da quinta década, conforme sugerido em outro estudo (MOODITHAYA; AVADHANI, 2011), embora mediante traçados curtos e no domínio da frequência, é perfeitamente coadunável com a presente pesquisa, uma vez que se verificou descenso vertiginoso do parassimpático justamente na quarta e quinta décadas. Entretanto, a partir dessa etapa, o fluxo vagal retornou a incrementar com a idade. Em um estudo em traçados de longa duração, o nadir de rMSSD e pNN50 foi somente alcançado nos indivíduos com idade próxima a 80 anos, quando então estes índices reascenderam (ZULFIQAR et al., 2010). Nesse estudo, o limitado tamanho amostral (344 sujeitos) e a diminuta parcela de indivíduos com mais de 60 anos podem ter impedido a detecção dessa tendência de curva em U em estágios mais precoces.

Discrepâncias encontradas em comparações entre estudos podem se dever a diferença de metodologia, menor tamanho amostral, medições em traçados curtos, inclusão de crianças e jovens, uso de medicamentos que interferem nos valores de VFC e menor poder para análises complexas envolvendo subgrupos (NUNAN et al., 2010). Por exemplo, em um estudo envolvendo apenas 260 indivíduos com idade entre 10 e 99 anos (UMETANI et al., 1998), embora tenha havido redução da modulação global com a idade, não houve diferença de gênero a partir da quinta década para todas as variáveis de VFC e o fluxo parassimpático aparentou estabilizar por volta da sexta década. No entanto, diversos agrupamentos etários foram extremamente reduzidos: a partir da quinta década, menos de 12 indivíduos foram estratificados de acordo com o gênero para cada década. Em outro estudo (MOODITHAYA; AVADHANY, 2011), verificou-se fluxo parassimpático ligeiramente maior no gênero feminino, porém o tamanho amostra foi também pequeno, a faixa etária variou entre 6 e 55

anos, os traçados foram de curta duração e as medidas foram somente obtidas no domínio da frequência.

Com relação a uma eventual diferença de gênero, embora até então ela aparentemente ainda não estivesse esclarecida (PERSEGUINI et al., 2011), a análise dos achados da presente pesquisa apresentou significância estatística para todas as variáveis, em diversos modelos de avaliação, e uma tendência definida e evidenciável. Com efeito, se comparadas a indivíduos do gênero masculino, mulheres apresentaram menores valores de SDNN, SDANN e SDNNIDX e, em contrapartida, maiores valores de rMSSD e pNN50, o que é compatível com menor modulação global e maior fluxo parassimpático.

Diabéticos, em todas as faixas etárias e independente de gênero, apresentaram valores mais baixos de SDNN e rMSSD, compatíveis com o padrão de predomínio simpático e deservação parassimpática. Com feito, embora a fisiopatologia da neuropatia autonômica diabética não tenha sido completamente esclarecida, há evidências de acometimento precoce das vias parassimpáticas, o que levaria potencialmente a redução da modulação global devido predomínio relativo do simpático, até que, por fim, já em estágios avançados da enfermidade, esta via também manifesta sinais de colapso (DIMITROPOULOS et al., 2014).

A tendência de queda linear com a idade para a primeira variável e curva em U para a segunda variável foram preservadas, porém em patamares diferentes de indivíduos não diabéticos. Destarte, os índices comparativamente inferiores de SDNN encontrados em mulheres “normais” (isto é, não diabéticas) tornam-se os mais baixos com a presença desse agravo, enquanto os índices comparativamente inferiores de rMSSD em homens “normais” (isto é, não diabéticos) também se tornaram os mais baixos com a presença dessa agravo. Dito de outra maneira, diabetes mellitus não insulino dependente está associado na presente pesquisa a redução ampla de valores de VFC, corroborando investigações anteriores (LAUER, 2009; SEYD et al., 2008).

Essa redução de valores em indivíduos diabéticos se coaduna com os parâmetros de desequilíbrio autonômico – ou disautonomia –, frequentemente encontráveis em traçados de longa duração de Holter nos estágios mais avançados da enfermidade, quando se detecta frequência cardíaca média mais elevada que em indivíduos sem esse agravo (CURTIS; O’KEEFE, 2002). Porém, um aspecto importante a ressaltar na presente pesquisa é a identificação precoce da perda de balanço autonômico em diabéticos, uma vez que os diabéticos aqui avaliados ainda apresentavam padrão “normal” de FCM, isto é, não diferenciável de indivíduos sem diabetes. Conforme se observou mediante variados testes de função autonômica, o aumento acentuado do fluxo simpático levando a taquicardia sinusal é

indicador de neuropatia diabética em estágio clínico, enquanto o decréscimo do fluxo parassimpático – podendo cursar com leve acometimento do simpático – surge em estágio pré-clínico (DIMITROPOULOS et al. 2014; POP-BUSUI, 2012).

Um estudo com amostra de 135 indivíduos entre 40 e 72 anos, 70 deles com diabetes mellitus não insulino dependente, mensurou três variáveis de VFC no domínio do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50) em traçados de curta duração (SEYD et al., 2012). Apesar de o delineamento da pesquisa não ter sido ampliado para contemplar a influência concomitante de idade, diferença de gênero e associação entre comorbidades, foi também encontrada redução de VFC entre diabéticos. Em outro estudo também com traçados de curta duração (TALE; SONTAKKE, 2011), desta vez com amostra de 40 sujeitos entre 45 e 65 anos, metade deles com diabetes mellitus tipo II, ocorreram resultados semelhantes, devendo, porém, ser destacado que, ao contrário da presente pesquisa, a FCM (em bpm) de diabéticos foi consideravelmente superior a não diabéticos ($68,8 \pm 7,46$ versus $83,87 \pm 7,8$), a despeito do reduzido tamanho amostral, sugerindo que os indivíduos com diabetes já se apresentavam em estágio avançado da doença. Idêntico padrão se observou também em outra pesquisa (SEYD et al., 2008), com tão-somente 16 diabéticos, onde ocorreu relevante elevação da FCM, se comparada com a de não diabéticos ($66,2 \pm 10,2$ versus $84,3 \pm 7,3$).

Esse detalhe se repete em vários estudos, mas embute uma questão crucial: se a FCM já se apresentar significativamente elevada no subgrupo de diabéticos (ainda mais, em amostragem de tamanho reduzido), isso não quer dizer que, além de se estar avaliando indivíduos em estágio avançado de disfunção autonômica, a vantagem de se empregar VFC se diluiria, ao menos em termos de custos e praticidade, uma vez que a medida de FCM é consideravelmente mais acessível?

Ademais, com referência à metodologia, ressalte-se que estudos com traçados de curta duração e VFC no domínio da frequência têm sido considerados de menor precisão em termos absolutos ou análises interindividuais, prestando-se melhor a comparações intra-individuais (SACRE et al., 2011).

Diferente do presente trabalho, o estudo CARLA (GREISER et al., 2009) – também transversal, com semelhante foco no processo de envelhecimento e na população de idosos, embora tenha arrolado em sua maior parte indivíduos classificados como “não saudáveis – identificou decréscimo de SDNN em hipertensos. Sem embargo, há que se sublinhar que, naquela pesquisa, a elevada prevalência de hipertensão (75%) e a inclusão de indivíduos em uso de betabloqueadores (33%), entre outros aspectos, podem ter atuado como fatores de confundimento, afinal, há que se levar em consideração que a hipertensão isoladamente pode

não estar associada a alteração significativa de VFC, mas apenas quando ocorre acometimento de órgãos-alvo (MELILLO et al.,2012). Além disso, no CARLA a análise do domínio do tempo foi realizada com apenas uma variável (SDNN) e fundamentalmente a partir de traçados de curta duração.

Semelhante ao atual estudo, os autores de CARLA incluíram hipertensos no subgrupo de idosos “saudáveis”, desde que não tivessem diagnóstico de doença cardiovascular, uso de antiarrítmicos ou outros fatores que potencialmente influenciam no prognóstico. Isso, porém, levou à formação de um subgrupo muito restrito em termos de tamanho amostral, haja vista terem sido excluídos mais de 50% da amostra original. Nesse cálculo que melhor seria classificado como análise de sensibilidade, a presença de HAS não exerceu influência nos valores de SDNN. Um estudo ancilar a partir do mesmo banco de dados do CARLA, desta vez baseado em critério mais restrito de “saudável” (sem relato de infarto do miocárdio, procedimento coronário invasivo, cirurgia cardíaca, acidente vascular encefálico e diabetes, acrescido dos critérios prévios), também não foi capaz de refutar a hipótese nula, isto é, ausência de influência de fatores clínicos na predição de valores de SDNN (KLUTTIG et al., 2010). Por fim, ainda sobre o CARLA, merece destaque o elevado grau de assimetria na distribuição de SDNN (tendo levado à necessidade de analisar os dados mediante quartis) sem contar uma notável variância nas médias das variáveis preditoras, o que pode ter contribuído para reduzir o poder estatístico e o grau de consistência dos resultados.

Outro aspecto que deve ser levado em conta, é o fato de os sujeitos da presente pesquisa, quando hipertensos, estarem em sua maioria sob o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do sistema renina-angiotensina. Embora haja considerável controvérsia a respeito da influência desses fármacos nos parâmetros de VFC em pesquisa clínica, existem hipóteses segundo as quais esses medicamentos poderiam recuperar a modulação autonômica global em pacientes com hiperatividade simpática (MALPAS, 2010; PARATI; ESLER, 2012). Se for esse o caso – e isso é apenas uma especulação –, os achados negativos na presente amostra poderiam, entre outros fatores, deverem-se à redução de níveis séricos de angiotensina. De todo o modo, haja vista terem sido excluídos hipertensos em uso de betabloqueador, antagonistas de cálcio benzotiazepínicos (diltiazem) e fenilquilaminas (verapamil), questões de ordem ética impediriam a suspensão de medicamentos bloqueadores do sistema renina-angiotensina.

Dislipidemia tem sido apontada como fator potencialmente associado a maior atividade simpática e menor fluxo parassimpático. Adicionalmente, tanto em pesquisas experimentais (MOREIRA et al., 2013) quanto em seres humanos (BRASILEIRO-SANTOS

et al., 2013; MELENOVSKI et al., 2003), o emprego de estatinas demonstrou exercer função restauradora das alterações autonômicas provocadas por estados hiperlipidêmicos. No presente estudo, por conseguinte, a ausência de diferença significativa para a relação entre VFC e dislipidemia poderia eventualmente dever-se ao fato de todos os sujeitos declarados dislipidêmicos estarem sob prescrição diária de estatina via oral.

Dentro da vertente epidemiológica, um estudo em população coreana “saudável” (KIM; WOO, 2011) com idade entre 18 e 65 anos, em traçados curtos, encontrou menores valores de SDNN e rMSSD no gênero masculino. No entanto, após efetuar a regressão em quartis, ajustada para a idade, não ocorreu diferença significativa para gênero. Apenas a idade influenciou no decréscimo de ambas as variáveis supramencionadas. Faz-se necessário ressaltar que a maioria dos sujeitos se encontrava na quarta década de vida, e o número de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos foi mínimo. Por conseguinte, em comparação com o presente trabalho, há semelhança na curva decrescente de SDNN, assim como rMSSD, se restringirmos a avaliação até a quinta década de vida.

O Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) resultou em importante estudo ancilar, de onde se extraiu uma parcela da coorte para a análise transversal (DIETRICH et al., 2006). Com apenas um sujeito a menos que a presente pesquisa, o estudo SAPALDIA arrolou pacientes a partir de 50 anos de idade e mensurou parâmetros de VFC em exames de Holter de 24 horas. Entretanto, alguns aspectos prejudicam a comparação com o presente trabalho, entre eles a inclusão de indivíduos em uso de betabloqueador ou antiarrítmicos, pacientes com doença cardiovascular clinicamente manifesta, traçados com variação longa (entre 18 e 24 horas, o que interfere no cômputo das variáveis que refletem a modulação global) e, para citar mais uma restrição, apenas uma variável no domínio do tempo foi empregada, justamente o SDNN, o índice mais sujeito a confundimento em comparações entre traçados de diferente duração. Sem embargo, no SAPALDIA ocorreu também decréscimo de VFC com a idade, e mulheres apresentaram menores valores de SDNN.

Ainda não há uma completa explicação para a queda da modulação autonômica global com o avançar da idade. O achado de padrão semelhante em obesos somado a experimentos em animais envolvendo captação direta de potenciais elétricos da via simpática têm favorecido a hipótese de um esforço progressivo de termogênese, com o intuito de evitar acúmulo de energia na forma de gordura (SEALS; DINENNO, 2004). Esse fenômeno não aparenta arrefecer com idades ainda mais elevadas, uma vez que também tem sido identificado entre centenários (PAOLISSO et al., 1999).

Em cotejo entre os principais achados da presente pesquisa e a literatura científica, merece ainda ser considerado que: a) A frequência cardíaca intrínseca de mulheres tende a ser mais baixa que a de homens (JOSE; COLLINSIN, 1970); b) Apesar disso, a frequência cardíaca média de indivíduos do gênero feminino, mensurada ao Holter de 24 horas, é superior ao gênero masculino para todas as faixas etárias a partir de 40 anos (SANTOS et al., 2013); c) Existem evidências de uma tendência de predomínio da atividade simpática com o avançar da idade (FOX et al., 2007; MOODITHAYA; AVADHANY, 2011; ZULFIQAR et al., 2010); d) O fluxo parassimpático aumentado tem provavelmente efeito protetor (CLANCY et al., 2013; GOLDENBERGER et al., 2008; LAHIRI et al., 2008; LIEW; CHIAM, 2010; MOUREY et al., 2009; XHYHERI et al., 2012); e) O balanço autonômico alterado a favor do fluxo simpático tem sido associado a maior morbimortalidade (GOLDENBERGER et al., 2008; HILLEBRAND et al., 2013; MALIK et al., 1996; MOUREY et al., 2009; ZULFIQAR et al., 2010).

Diante dessas considerações, seria interessante especularmos que, em mulheres, o predomínio do balanço simpático explicaria o valor ligeiramente maior da frequência cardíaca média, não obstante a menor frequência cardíaca intrínseca. Ademais, embora essa questão esteja fora do escopo da presente pesquisa, o relativo predomínio do fluxo parassimpático no gênero feminino poderia decorrer de mecanismo reflexo, “compensatório”, ou melhor, mantenedor do equilíbrio autonômico global. Embora o mecanismo subjacente dessa peculiaridade do gênero não esteja ainda esclarecido, é improvável que se deva à influência do climatério, pois os achados se encontram identificáveis e claramente definidos, tanto em faixa etária que antecede a menopausa, como em idade bem posterior. Fatores genéticos podem estar implicados na diferenciação de padrões de VFC de acordo com o sexo (UUSITALO et al., 2007).

Padrões de redução na modulação global associados a decréscimo do fluxo vagal costumam ocorrer em situações de hiperatividade simpática, conforme se observa em disfunção miocárdica severa ou infarto do miocárdio. Outra situação tipificada é a disautonomia com redução excessiva de ambos os fluxos simpático e parassimpático, a exemplo do que ocorre em indivíduos com diabetes mellitus em estágios avançados da enfermidade. Em ambas as situações, sói ocorrer elevação significativa da frequência cardíaca média, algo que indica balanço autonômico a favor do simpático (LAHIRI et al., 2008; LIEW; CHIAM, 2010; MERCURO et al., 2010).

No atual estado da arte, é praticamente consensual na comunidade científica considerar indesejáveis e até danosos “qualquer fator” que leve ao aumento inapropriado ou

desproporcional do fluxo simpático ou a redução da modulação global, enquanto “qualquer fator” que eleve o fluxo parassimpático produziria efeito contrário, isto é, de proteção (CURTIS; O’KEEFE JR., 2002; LAUER, 2009).

Porém, no presente estudo, mulheres apresentaram maior fluxo parassimpático e, no entanto, menor modulação global. De fato, uma situação “intermediária”, a julgar pelo enunciado acima. No gênero feminino, a redução da modulação global e aumento relativo da FCM estão simultaneamente relacionados, em contrapartida, com elevação do fluxo parassimpático. Essa combinação de valores também sugere predomínio do balanço simpático, uma vez que a vagotonia observada, se porventura não fosse, de certa forma, “neutralizada” pela simpaticotonia relativa, terminaria por reduzir a FCM ou mesmo elevar os parâmetros da modulação global. Esse arranjo de fenômenos que levam a balanço favorável ao simpático em meio à redução da modulação global, ao menos teoricamente, também explicaria a FCM superior em mulheres e os índices reduzidos de SDNN, SDANN e SDNNIDX, conforme encontrados na presente pesquisa. É de se especular se essa simpaticotonia relativa, identificada inclusive em indivíduos assintomáticos e sem uso de medicamentos, não seria uma exceção à regra de vincular-se maior fluxo simpático às situações de anormalidade.

A julgar pelas recentes pesquisas em servidores de busca eletrônica e bancos de dados internacionais, as razões para essas diferenças de gênero, aliadas às adaptações autonômicas inerentes ao processo do envelhecimento, ainda não foram desvendadas (BERNTSEN et al., 2011). Com efeito, um problema crucial reside na carência de parametrizações para esse grupo populacional. Esse fator impossibilita, “ab initio”, sob o risco de incorrer em anacronismo, classificar-se o padrão autonômico feminino como o “melhor modelo” regulatório em termos de proteção cardiovascular ou o “padrão ideal” e definitivamente indicativo de vitalidade global. Não obstante, achados de estudos de análise espectral com manobras posturais sugerem que o gênero feminino possua “uma modulação autonômica do coração mais bem preservada que o gênero masculino” (PERSEGUINI et al., 2011).

O fato de a longevidade em homens ser geralmente inferior a de mulheres, embora seja um dado sugestivo e incitador de futuras pesquisas acerca de mecanismos autonômicos potencialmente explicativos, é insuficiente para se reivindicar a superioridade de determinado padrão modulador – especificamente, o encontrado em adultos e idosos do gênero feminino – no estágio atual do conhecimento científico.

De igual maneira, carece ainda de completa fundamentação atribuir relação direta de causa e efeito à associação entre elevação do fluxo parassimpático em gerontes extremos e

“longevidade saudável” (ZULFIQAR et al., 2010). Porém, não se deve descartar essa hipótese, uma vez que medições de VFC em centenários parecem favorecê-la (PAOLISSO et al., 1999).

Novas pesquisas, doravante incorporando os parâmetros fornecidos no presente estudo, idealmente com amostragem aleatória e delineamento longitudinal, poderão trazer a lume as desejadas respostas às questões ainda pendentes.

6.3. Limitações

Entre as limitações do presente estudo, pode-se também questionar a representatividade da amostra, uma vez não houve aleatorização durante o processo de inclusão dos participantes e a população fonte é formada por clientes de um único centro de referência cardiológica. De fato, diante de pesquisa de cunho epidemiológico, conforme destaca a Rede Interagencial de Informações em Saúde (RIPSA) da Organização Panamericana de Saúde, amostragens de base institucional apresentam potencialmente uma tendência de predomínio de sujeitos com maior prevalência de agravos.

Outro fator a ser considerado é a ausência de mensuração direta de variáveis “substitutas” referentes às comorbidades. A obtenção de dados sobre HAS, DMNID e dislipidemia decorreu fundamentalmente de informação dos próprios pacientes, não tendo havido checagem sistemática de valor pressórico, nível glicêmico e perfil lipídico. Informações baseadas em questionário estão potencialmente sujeita a viés de memória (“recall bias”). Entretanto, é possível atribuir razoável confiabilidade às respostas, uma vez que os pacientes selecionados apresentavam satisfatória capacidade cognitiva. Além disso, os medicamentos, quando referidos, eram completamente listados e posteriormente avaliados, com o intuito de observar se porventura se coadunavam com as respectivas doenças. Em 100% das observações, constatou-se correlação entre a(s) comorbidade(s) afirmada(s) e a utilização de medicamento(s) específico(s) para esse fim.

Com efeito, a coleta prospectiva e sequencial, o preenchimento completo dos dados na totalidade amostral, o rigor nos aspectos técnicos (seleção de traçados com boa qualidade técnica; somente registros de longa duração, entre 22 e 24 horas; exclusão de indivíduos com valores extremos de FCM; avaliação sistemática e comparada de cinco variáveis no domínio do tempo), a uniformização na instalação e na análise de Holter, além de recursos estatísticos de considerável robustez – tais como a MANCOVA, o modelo linear generalizado, a regressão logística ordinal, seguidos de testes de adequação ao modelo e medidas de

validação interna (bootstraps e jackknifes) –, constituem instrumentos de relevância na minimização de vieses. Igualmente, a análise ecocardiográfica, mediante obtenção da fração de ejeção ventricular, buscou evitar inserção eventual de indivíduos com cardiopatia evidente ou restrição da função sistólica.

Por fim, a basear-se pelo Censo 2010, tanto a distribuição de indivíduos entre os grupos etários quanto a proporção entre homens e mulheres estiveram dentro dos valores estimados em termos de “vida real”, algo que também sugere que a amostra pesquisada se inseriu em patamar semelhante ao da população alvo. É também certo que o critério para “idoso saudável” em diversos estudos clínicos deve ser entendido *grosso modo*. Mas a caracterização amostral, amplamente factível no presente estudo, esteve menos sujeita a ambiguidades e distorções, haja vista o status de independência funcional (deambular sem nenhum auxílio externo) e o status de suficiência cognitiva (compreender e responder adequadamente às perguntas do formulário).

VII. CONCLUSÕES

7.1. Para a Frequência Cardíaca Média

- A FCM apresentou redução com o aumento da idade, em ambos os gêneros.
- Para idênticas faixas etárias, o gênero feminino apresentou valores de FCM mais elevados.
- A prevalência de HAS, diabetes mellitus não insulino dependente ou dislipidemia não exerceu influência estatística nos resultados.
- A associação entre FCM e faixa etária assim como a associação entre FCM e gênero foram significativas. Porém, a magnitude dessa associação é consideravelmente pequena.

7.2. Para a Variabilidade de Frequência Cardíaca

- A idade e a diferença de gênero exerceram influência nos valores VFC no domínio de tempo em traçado de longa duração.
- Os valores de SDNN, SDANN e SDNNIDX reduziram com o avançar da idade.
- Os valores de rMSSD e SDNNIDX apresentaram curva em U, com nadir entre 60 e 69 anos.
- Essas tendências ocorreram em ambos os gêneros.
- Para idênticas faixas etárias, o gênero feminino apresentou valores de SDNN, SDANN e SDNNIDX mais reduzidos, indicando redução da modulação global e sugerindo predomínio de fluxo simpático.
- Para idênticas faixas etárias, o gênero feminino apresentou valores de rMSSD e pNN50 superiores ao masculino, indicando maior fluxo parassimpático em termos comparativos.
- Houve correlação negativa entre IMC e modulação autonômica global, mas não houve correlação entre IMC e fluxo parassimpático.
- HAS e dislipidemia não exerceram influência estatística nos resultados.
- Diabetes mellitus não insulino dependente associou-se a redução da modulação autonômica global e do fluxo parassimpático, tanto em homens quanto mulheres.

- O índice de massa corporal foi preditor de significância para a redução de SDNN, SDANN e SDNNIDX, embora de discreto tamanho do efeito. Valores de pNN50 e rMSSD não foram influenciados pelo IMC.

REFERÊNCIAS

- ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. **Journal of American College of Cardiology**, v.34, n° 3, p. 912-948, 1999.
- AKUSHEVICH, I.; KULMINSKI, A.; AKUSHEVICH, L.; MANTON, K.G. Age patterns of disease incidence in U.S. Elderly: population-based analysis. **Trends**. Working Paper Series, p.1-21, 2006.
- ANDERSON, H.V.; BACH, R.G. The elderly are not so old anymore. **Journal of the American College of Cardiology**, v.46, p.1488-1489, 2005.
- ANJOS-ANDRADE, F.D., SOBRAL-SOUSA, A.C.; BARRETO-FILHO, J.A.; OLIVEIRA-ALVES, E.; NASCIMENTO-JUNIOR, A.C.; OLIVEIRA-DE-SANTANA, N.; LIMA-DE-VASCONCELOS, F.; BARRETO-GARCEZ, F. ; PORTO-DE-ARAÚJO, V; PEREIRA-DE-ARAÚJO, A.C.; FERNANDES-DE-OLIVEIRA-SANTOS, B; ROCHA-SILVEIRA, D.C.; SIQUIRA-AMORIM, R.; CRUZ-LIMA-GARCIA, D.L.; SIZINO-FRANCO-FILHO, J.C.; ARISTIDES-DE-SÁ-NETO, A.; RICCI-CALASAN, F.; VIERA-DE-MELO, E.; MENEZES-OLIVEIRA, J. Chronotropic incompetence and coronary artery disease. **Acta Cardiologica**, v. 65, n° 6, p. 631-638, 2010.
- ARONOW, W. S. Cardiovascular drug therapy in the elderly. **Cardiology in Review**, v. 15, n° 4, p. 195-215, 2007.
- ARONOW, W. S. Treatment of ventricular arrhythmias in the elderly. **Cardiology in Review**, v.17, n° 3, p. 136-146, 2009.
- BARBERATO, S.H.; PECOITS-FILHO, R. Valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo em pacientes em hemodiálise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n° 6, p 643-650, 2007.
- BEINART, R.; BOYKO, V.; SCHWAMMENTHAL, E.; KUPERSTEIN, R.; SAGIE, A.; HOD, H. MATETZKI, S.; BEHAR, S.; ELDAR, M. FEINBERG, M.S. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n° 2, p. 327-334, 2004.
- BERNSTON, G.G.; BIGGER JR., J.T.; ECKBERG, D.L.; GROSSMAN, P.; KAUFMANN, P.F.; MALIK, M.; NAGARAJA, H.N.; PORGES, S.W.; SAUL, J.P.; STONE, P.H.; VAN DER MOLLEN, M.W. Heart rate variability: origins, methods and interpretative caveats. **Psychophysiology**, v.34, p. 623-648, 1997.
- BERNTSEN, R.F.; BONAA, K.H.; HUIKURI, H.V.; RASMUSSEN, K. Determinants of cardiac vagal regulation: A cross-sectional study in a general population. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 16, p. 54-59, 2011.
- BHAGYALAKSHMI, K.; AMRUTHA, T.; RAMASWAMY, P.; RAJENDRAN, P.; KISHAN, K; ANUPAMA, N. A comparative analytical study of heart rate variability in indian females and young non resident indian females. **International Journal of Biomedical Research**, v.3, n° 01, p. 36-41, 2012.

BIKKINA M; LARSON, M.G.; LEVY, D.L. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham heart study. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, nº12, p. 990-996, 1992.

BINICI, Z.; INTZILAKIS, T; WENDELBOE-NIELSEN, O.; KOBER, L; SAJADIEH, A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. **Circulation**, v. 121, p. 1904-1911, 2010.

BINICI, Z. MAURIDSEN, M.R.; KOBER, L. SAJADIEH, A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. **Stroke**, 42, p. 3196-3201, 2011.

BJERREGAARD, P. Mean 24 hour heart rate, minimal heart rate and pauses in healthy subjects 40–79 years of age. **European Heart Journal**, v. 4, nº 1, p. 44-51, 1983.

BOETTGER, M.K.; SCHULZ, S.; BERGER, S.; TANCER, M.; YERAGNI, V.K.; VOSS, A.; BÄR, K.J. Influence on age on linear and nonlinear measures of cardiovascular modulation. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v.15, nº 2, p. 165-174, 2010.

BONNEMEIER, H; RICHARDT, G; POTRAZT, J; WIEGANG, U.K.; BRANDES, A; KLUGE, N.; KATUS, H.A. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.14, p. 791-799, 2003.

BRASILEIRO-SANTOS, M.S.; BARRETO-FILHO, J.A.S.; SANTOS, R.D.; CHACRA, A.P.M.; SANGALETI, C.T.; ALVEZ, G.; BEZERRA, O.C.; BORTOLOTO, L.A.; IRIGOYEN, M.C.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Statin restores cardiac autonomic response to acute hypoxia in hypercholesterolaemia. **European Journal of Clinical Investigation**, p.1-8, 2013.

BRAVI, A.; LONGTIN, A.; SEELY, A.J.E. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. **Biomedical Engineering**, v. 10, nº 90, p. 3-27, 2011.

BUNCH, T. J.; WEISS, J.P; CRANDALL, B.G.; MAY, H.T.; BLAIR, T.L.; OSBORN, J.S.; ANDERSON, J.L; LAPPE, D.L.; MUHLESTEIN, J.B.; NELSON, J.; DAY, J.D. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. **Pace**, v. 36, p. 146-152, 2010.

BURNSTOCK, G. Autonomic neurotransmission: 60 year since Sir Henry Dale. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, p. 1-30, 2009.

CAMPOS, F.G.; BARROZO, L.V.; RUIZ, T.; CÉSAR, C.L.G.; BARROS, M.B.A.; CARANDINA, L; GOLDBAUM, M. Distribuição espacial dos idosos de um município médio do interior paulista segundo algumas características sociodemográficas e de morbidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, nº 1, p. 77-86, 2009.

CATAI, A.M.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T.; MARTINELLI, F.S. ; FORTI, V.A.N. ; SILVA, E. ; GOLFETTI, R.; MARTINS, L.E.B.; SJZRAJER, J.S.; WANDERLYE, J.S.; LIMA-FILHA, E.C.; MILAN, L.A.; MARIN-NETO, J.A.; MACIEL, B.C.; GALLO-JUNIOR, L. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness

and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35, p.741-752, 2002.

CAVALLARI, J.M.; FANG, S.C.; MITTLEMAN, M.A.; CHRISTIANI, D.C. Circadian variation of heart rate variability among welders. **Occupational Environmental Medicine**, v. 67, n° 10, p. 717-719, 2010.

CÉSAR, L.A.M. Frequência cardíaca e risco cardiovascular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n° 5, p. 456-459, 2007.

CHAVES, P.H.; VARADHAN, R.; LIPSITZ, L.A.; STEIN, P.K.; WINDHAM, B.G.; TIAN, J.; FLEISHER, L.A.; GURALNIK, J.M.; FRIED, L.P. Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n° 9, p.1698-1703, 2009.

CHOW, L.T.; ANDERSON, R.H.; GOSLING, J.A. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility: an immunohistochemical and histochemical analysis. **The Anatomical Record**, v. 264, n° 2, p. 169-192, 2001.

CLANCY, J.A.; DEUCHARS, S.A.; DEUCHARS, J. The wonders of the Wanderer. **Experimental Physiology**, v. 98. n° 1, p.38-45, 2013.

COELHO NETO, M; MILANO, J.B. Sistema nervoso autônomo. In: MENESES, M.S. **Neuroanatomia Aplicada**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006, p.169-179.

CORRADO, A.; PATEL, D.; RIEDLBAUCHOVA, L.; FAHMY, T.S.; THEMISTOCLAKIS, S.; BONSO, A.; ROSILLO, A. HAO, S.; SCHWEIKERT, R.A.; CUMMINGS, J.E.; BHARGAVA, M.; BURKHARDT, D.; SALIBA, W. RAVIELE, A.; NATALE, A. Efficacy, Safety, and Outcome of Atrial Fibrillation Ablation in Septuagenarians. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.19, p. 807-811, 2008.

CORRUZI, P.; CASTIGLIONI, P.; PARATI, G.; BRAMBILLA, V.; BRAMBILLA, S.; GUALERZI, M.; CADEMARTIRI, F.; FRANZE, A.; DE ANGELIS, G.; DI RIENZO, M.; DI MARIO, F. Autonomic cardiovascular regulation in quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 37, n° 12, p. 964-970, 2007.

COSTA, R.M.; BRODY, S. Greater resting heart rate variability is associated with orgasms through penile-vaginal intercourse, but not with orgasms from other sources. **Journal of Sexual Medicine**, v.9, n° 1, p.188-197, 2012.

CURTIS, B.M. O'KEEFE JR., J.H. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the danger of chronic flight or fight. **Mayo Clinic Proceedings**, v.77, p.45-54, 2002.

CUSTODIS, F.; SCHIRMER, S.H.; BAUMHÄKEL, M.; HEUSCH, G.; BÖHM, M.; LAUFS, U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n° 24, p.1973-1983, 2010.

DARROW, C.W. Physiological and clinical test of autonomic function and autonomic balance. **Physiological Reviews**, v. 23, p. 1-36, 1942.

DE SUTTER, J.; VEIRE, D.V.; ELEGEERT, I. Chronotropic incompetence: are the carotid arteries to blame? **European Heart Journal**, v. 27, p. 897–898, 2006.

DEVLIN, G. Women and elderly: subgroups under-represented in clinical trials. **Current Opinion in Cardiology**, v. 25, p. 335-339, 2010.

DIETRICH, D. B.; SHINDLER, C.; SCHWARZ, J.; BARTHE, J.C.; TSCHOPP, J.M.; ROCHE, F.; VON ECKARDSTEIN, A.; BRÄNDLIN, O.; LEUENBERGER, P.; GOLD, D.R., GASPO, J.M.; ACKERMANN-LIEBRICH, U. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. **Europace**, v. 8, p.521-529, 2006.

DIMARCO, J. P. Use of Ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. **Annals of Internal Medicine**, v. 113, p. 53-58, 1990.

DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A.A.; STEVENS, M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 15, nº 5(1), p. 17-39, 2014.

DIRETRIZES (II) em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, nº 3, supl. 2, p. 1-112, 2010.

DUQUIA, R. P.; BASTOS, J. L. D. Medidas de ocorrência: conhecendo a distribuição de agravos, doenças e condições de saúde em uma população. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, nº 2, p. 101-105, 2007.

FAGUNDES, J. E.; CASTRO, I. Valor preditivo da frequência cardíaca em repouso do teste ergométrico na mortalidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, nº 6, p. 713-719, 2010.

FERREIRA, C.C.C.; PEIXOTO, M.R.G.; BARBOSA, M.A.; SILVEIRA, E. A. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos usuários do Sistema Único de Saúde em Goiânia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, nº 5, p. 621-628, 2010.

FLEG, J.L.; KENNEDY, H.L. Cardiac arrhythmia in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. **Chest**, v. 81, p. 302-307, 1982.

FLEG, J.L.; LAKATTA, E.G. Normal ageing of the cardiovascular system. In: Aronow WS, Fleg JL. **Cardiovascular disease in the elderly**. USA: Taylor & Francis, p.1-54, 2005.

FOLKOW, B.; SVANBORG, A. Physiology of cardiovascular aging. **Physiological Reviews**, v. 73, nº 4, p. 725-764, 1993.

FOX, K.; BORER, J.S.; CAMM, A.J.; DANCHIN, N.; FERRARI, R.; LOPEZ SENDON, J.L.; SET, P.G.; TARDIF, J.C.; TAVAZZI, L.; TENDERA, M.; Resting heart rate in cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 22, nº 5, suppl. 3, p. 330-331, 2007.

FREITAS, E. V.; PY, L.; CANÇADO, F.A.X; DOLL, J; GORJONI, M.L. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GILL, T. M.; GAHBAUER, E.A. Overestimation of chronic disability among elderly persons. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, p. 2625-2630, 2005.

GO, A.S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V.L.; BENJAMIN, E.J.; BERRY, J.D.; BLAHA, M.S. et al. Heart disease and Stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.129, e28 – e292, 2013.

GOLDENBERGER, J.J.; CAIN, M.; HOHNLOSER, S.H.; KADISH, A.H.; KNIGHT, B.P.; LAUER, M.S.; MARON, B.J.; PAGE, R.L.; PASSMAN, R.S.; SISCOVICK, D.; STEVENSON, W.G.; ZIPES, D. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention **Circulation**, v. 118, p. 1497-1518, 2008.

GRANT, C.C.; MURRAY, C.; VAN RENSBURG, D.C.J.; FLETCHER, L. A comparison between heart rate and heart rate variability as indicators of cardiac health and fitness. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 1-5, 2013.

GREISER, K. H.; KLUTTIN, A. ; SCHUMANN, B. ; KORS, J.A. ; SWENNE, C.A. ; KUSS, O.; WERDAN, K.; HAERTING, J. Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 5, n° 933, p. 1-14, 2005.

GREISER, K.H. ; KLUTTIN, A. ; SCHUMANN, B. ; KORS, J.A. ; SWENNE, C.A. ; KUSS, O.; WERDAN, K.; HAERTING, J. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly population: the Carla study 2002-2006. **European Journal of Epidemiology**, v. 24, n° 3, p.123-142, 2009.

GUNASEKARAN, R; MASKON, H.H.; SAFIAN, N.; SAKTHISWARY, R. Left atrial volume index is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 28, n° 5, p. 561-566, 2012.

GÜNTHER, A.; WITTE, O.W.; HOYER, D. Autonomic dysfunction and risk stratification assessed from heart rate pattern. **The Open Neurology Journal**, v. 4, p.39-49, 2010.

GUPTA, A. K.; MAHESHWARI, A. ; TRESCH, D.D. ; THAKUR, R.K. Cardiac arrhythmias in the elderly. **Cardiac Electrophysiology Review**, v. 6, p. 120–128, 2002.

HANSEN, T. W. ; LUTGARDE, T ; BOGGIA, J. ; LI, Y. ; KIKUYA, M. ; BJÖRKLUND-BODEGRD, K. ; RICHART, T. ; OHKUBO, T.; JEPPESEN, J.; TORP-PEDERSEN, C.; LIND, L.; SANDOYA, E.; IMAI, Y.; WANG, J.; IBSEN, H; O'BRIEN, E.; STAESSEN, J.A. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 patients subjects from 6 populations. **Hypertension**, v. 52, p. 229-235, 2008.

HANSS, R.; BLOCK, D.; BAUER, M.; ILLIES, C.; MAGHELI, A.; SCHILDBERG-SCHROTH, H.; RENNER, J.; SHCOLTZ, J.; BEIN, B. Use of heart rate variability analysis

to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 63, p. 1167-1173, 2008.

HEITMANN; A.; HUEBNER, T.; SCHROEDER, R.; PERZ, S.; VOSS, A. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 49, p. 41-50, 2011.

HILLEBRAND, S.; GAST, K.B.; MUTSERT, R.; SWENNE, C.A.; JOUKEMA, J.W.; MIDDELDORP, S.; ROSENDAAL, F.R.; DEKKERS, O.M. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. **Europace**, v. 15, p. 742-749, 2013.

HUANG, W.L.; CHANG, L.R.; KUO, T.B.J.; LIN, Y.H.; CHEN, Y.Z.; YANG, C.C.H. Gender differences in personality and heart-rate variability. **Psychiatry Research**, p.1-6, 2013.

HUIKURI, H.; PERKIOMAKI, J.S.; MAESTRI, R.; PINNA, G.D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. 367, p. 1223-1238, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo 2010: tabelas com dados populacionais em Sergipe**. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_sergipe.pdf. Acesso em 20 jan. 2014.

JANDACKOVA, V.K.; PAULIK, K.; STEPTOE, A. The impact of unemployment on heart rate variability: the evidence from the Czech Republic. **Biological Psychology**, v. 91, p. 238-244, 2012.

JOHNSON, R.E.; VOLLMER, W. M. Comparing sources of drug data about the elderly. **Journal of American Geriatrics Society**, v. 39, p. 1079-1084, 1991.

JOSE, A.D.; COLLINSON, D. The normal range and determinants of intrinsic heart rate in man. **Cardiovascular Research**, v. 4, n° 2, p. 160-167, 1970.

KANTELIP, J.P.; SAGE, E.; DUCHENNE-MARULLAZ, P. Findings on ambulatory electrocardiographic monitoring in subjects older than 80 years. **American Journal of Cardiology**, v. 57, p. 398-401, 1986.

KENNEDY, H.L.; WHITLOCK, J.A.; SPRAGUE, M.K.; KENNEDY, L.J.; BUCKINGHAM, T.A.; GOLDBERG, R.J. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. **The New England Journal of Medicine**, v. 312, n° 4 (24), p. 193-197, 1985.

KIM, J.M.; WOO, J.M. Determinants of heart rate variability in a normal Korean population. **Journal of Korean Medical Science**, v. 26, p. 1293-1298, 2011.

KLEIGER, R.E.; STEIN, P.K.; BIGGER, J.T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 10, n° 1, p. 88-101, 2005.

KLUTTIG, A.; SCHUMANN, B.; SWENNE, C. A.; KORS, J.A.; KUSS, O.; SCHMIDT, H.; WERDAN, K.; HAERTING, J.; GREISER, K.H. BMC. Association of health behaviour with heart rate variability: a population-based study. **Cardiovascular Disorders**, v.10, n° 58 (11), p 1-11, 2010.

KOLLER M. T. ; STEVERBERG, E.W. ; WOLBERS, M.; STIJNEN, T.; BUCHER, H.C.; HUNINK, MG.; WITTEMAN, J.C. Validity of the Framingham point scores in the elderly: Results from the Rotterdam study. **American Heart Journal**, v. 154, p.87-93, 2007.

KORNER, P.I. Intergrative neural cardiovascular control. **Physiological Reviews**, v. 5, n° 2, p. 312-367, 1971.

KOSKINEN, T.; KAHONEN, M.; JULA, A.; LAITINEN, T.; KELTIKANGAS-JARVINEN, L.; VIKARI, J.; VALIKAMI, I.; HAITAKARI, O.T. Short-term heart rate variability in healthy young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. **Autonomic Neuroscience**, v. 45, n° 1, p. 81-88, 2009.

KOSTIS, J.B. ; MOREYRA, A.E.; DI PIETRO, J.; COSGROVE, N.; KUO, P.T. The effect of age in subjects free of heart disease. Studies by ambulatory electrocardiography and maximal exercise stress test. **Circulation**, v. 65, p.141-145, 1982.

KUMAR, K.F.M; GOLDSCHALGER, N. Bradyarrhythmias in the elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 28, n° 4, p. 703-715, 2012.

LAHIRI, M.K.; KANNANKERIL, P.J.; GOLDBERGER, J.J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, p.1725-1733, 2008.

LAKATTA, E.G. Cardiovascular regulator mechanisms in advanced age. **Physiological Reviews**, v. 73, n° 2, p. 413-467, 1993.

LAUER, M. S. Autonomic function and prognosis. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 76, n. 2, p. 18-22, 2009.

LEICHT, A.S.; ALLEN, G.D. Moderate-term reproducibility of heart rate variability during rest and light to moderate exercise in children. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, p. 627-633, 2008.

LI, X.; SHAFFER, M.L.; RODRIGUEZ-COLON, S.; HE, F.; WOLBRETTE, D.L.; ALAGONA JR., P.; WU, C.; LIAO, D. The circadian pattern of cardiac autonomic modulation in a middle-aged population. **Clinical Autonomic Research**, v. 21, p. 143-150, 2011.

LIEW, R.; CHIAM, P.T.L. Risk stratification for sudden cardiac death after acute myocardial infarction. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 39, p. 237-246, 2010.

LOTUFO, P.A.; VALIENGO, L.; BENSEÑOR, I.M.; BRUNONI, A.R. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v.53, n° 2, p. 272-282, 2012.

LU, W.A.; KUO, C.D. Effect of 3-month tai chi chuan on heart rate variability, blood lipid and cytokine profiles in middle-aged and elderly individuals. **International Journal of Gerontology**, v. 6, p. 267-272, 2012.

MADDEN, K. M.; LEVY, W.C.; STRATTON, J.R. Aging affects the response of heart rate variability autonomic indices to atropine and isoproterenol. **Clinical Medicine: Geriatrics**, v. 1, p.17-25, 2008.

MÄKIKALLIO, T. H. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Cardiac Electrophysiology Review**, v. 6, n° 3, p. 250-255, 2002.

MALIK, M. (Org). Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043-1065, 1996.

MALLIANI, A. Heart rate variability: from bench to bedside. **European Journal of Internal Medicine**, v. 16, n° 1, p. 12-20, 2005.

MALPAS, S.C. Sympathetic nervous system overactivity of cardiovascular disease and its role in the development. **Physiological Reviews**, v. 90, p.513-557, 2010.

MAGONI, M.E.; NARGEOT, J. Genesis and regulation of the heart automaticity. **Physiological Reviews**, v.88, p. 919-982, 2008.

MARIN-NETO, J.A. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 30, n° 66 (2), p.129-131, 1998.

MARSHALL, J.M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, v.74, n° 3, p. 543-594, 1994.

MAZURAK, N.; STEIN, J.; KIPPHAN, S.; MUTH, E.R.; TEUFEL, M.; ZIPFEL, S.; ENCK, P. Heart rate variability in anorexia nervosa and the irritable bowel syndrome. **Neurogastroenterology and Motility**, online version, September, 2011.

MCRATY, R.; ATKINSON, M.; TOMASINO, D.; STUPPY, W.P. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. **Biological Psychology**, v. 56, p. 131-150, 2001.

MELENOVSKI, V.; WICHTERLE, D.; SIMEK, J.; MALIK, J.; HAAS, T.; CESKA, R.; MALIK, M. Effect of atorvastatin and fenobibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. **American Journal of Cardiology**, v. 92, p. 337-341, 2003.

MELILLO, P.; IZZO, R.; DE LUCA, N.; PECCHIA, L. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients. **BMC Cardiovascular Disorders**, v.12, n° 105, p1-11, 2012.

MENDES, R; BARATA, J.L.T. Envelhecimento e pressão arterial. **Acta Médica Portuguesa**, v. 21, n° 2, p. 193-198, 2008.

MERCURO, G.; DEIDDA, M.; PIRAS, A.; DESSALVI, C.C.; MAFFEI, S.; ROSANO, G. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 11, n° 3, p. 207-220, 2010.

MITNISKI, A.B.; GRAHAM, J.E.; MOGILNER, A.J.; ROCKWOOD, K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. **BMC Geriatrics**, v.2, n° 1, p. 1-8, 2002.

MOLLER, J.E.; HILLIS, G.S.; OH, J.K.; SEWARD, J.B.; REEDER, G.S.; WRIGHT, R.S.. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 107, p. 2207-2012, 2003.

MONTANO, N.; PORTA, A.; COGLIATI, C.; CONSTANTINO, G.; TOBALDINI, E., CASALI, K.R.; IELLANO, F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 33, n° 2, p. 71-80, 2009.

MOODITHAYA, S.; AVADHANY, S.T. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. **Journal of Aging Research**, p.1-7, 2011.

MOREIRA, E.D.; MOSTARDA, C.T.; MORAES-SILVA, I.C.; FERREIRA, J.B.; SANTOS, F.; LACCHINI, S.; DE ANGILIS, K.; RODRIGUES, B.; IRIGOYEN, M.C. Effect of simvastatin in the autonomic system is dependent on the increased gain/sensitivity of the baroreceptors. **Physiological Reports**, v.1, n° 13, e00045, p. 1-9, 2013.

MORGANROTH, J. Ambulatory Holter electrocardiography: Choice of technologies and clinical uses. **Annals of Internal Medicine**, v. 102, p. 73-81, 1985.

MOUREY, F.; BRONDEL, L. ; VAN WYMELBEKE, V.; BUCHHEIT, M. Assessment of cardiac autonomic nervous activity in frail elderly people with postural abnormalities and in control subjects. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 48, p.121-124, 2009.

MUÑOZ, A.M.; ZAMBRANO, R.C.; MAESTRE, G.E.. Basic anthropometry and health status of elderly: findings in the Maracaibo aging study. **Journal of Ageing Health**, v. 22, p. 242-261, 2010.

MYERS, J.; TAN, S.Y.; ABELLA, J.; ALETI, V.; FROELICHER, V.F. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 14, p. 215-221, 2007.

NICOLINI, P.; CIULLA, M.M.; ASMUNDIS, C.; MAGRINI, F.; BRUGADA, P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. **Pace**, v.35, p.621-637, 2012.

NUNAN, D.; SANDERCOOK, G.R.H.; BRODIE, D.A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. **Pace**, v. 33, p. 1407-1417, 2010.

OPHOF, T. The normal range and the determinants of the intrinsic heart rate in man. **Cardiovascular Research**, v. 45, n° 1, p. 177-184, 2000.

PAOLISSO, G.; MANZELLA, D; BARBIERI, M.; RIZZO, M.R; GAMBARDELLA, A; VARRICCHIO, M. Baseline heart rate variability in healthy centenarians: differences compared with aged subjects (75 years old). **The Biochemical and the Medical Research Society. Clinical Science**, v.97, p. 579-584,1999.

PAPAIOANNOU, D. Heart rate variability, baroreflex function and heart rate turbulence: possible origin and implications. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 48, p. 278-289, 2007.

PAPALÉO NETO, M. **Tratado de gerontologia**. 2 ed., ver e ampl. São Paulo: Editora Atheneu, p. 87, 2007.

PARATI, G.; ESLER, M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. **European Heart Journal**, v. 33, p. 1058-1066, 2012.

PASCHOAL, M. A.; FONTANA, C.C. Método do limiar de variabilidade da frequência cardíaca aplicado em pré-adolescentes obesos e não obesos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n 6, p. 450-456, 2011.

PASCHOAL, M.A.; VOLANTI, V.M.; PIRES, C.S.; FERNANDES, F.C. Variabilidade de frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n° 4, p. 413-419, 2006.

PEREIRA, R. S.; CUNIONI, C.C.; VERAS, R. Perfil demográfico da população idosa no Brasil e no Rio de Janeiro em 2002. **Revista Textos sobre o Envelhecimento**, v. 6, n. 1. Rio de Janeiro: UNATI, 2003.

PERSEGUINI, N.M; TAKAHASHI, A.C.M.; REBELATTO, E.; SILVA, A.; BORGHI-SILVA, A.; PORTA, A.; MONTANO, N.; CATAI, A.M. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n° 1, p.29-37, 2011.

PERSSON, P. B. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. **Physiological Reviews**, v.76, n° 1, p. 193-244, 1996.

PINNA, G.D.; MAESTRI, R.; TORUNSKI, A.; DANILOWICZ-SZYMANOWICZ, L.; SZWOCH, M.; LA ROVERE, M.T.; RACZAK, G. Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. **Clinical Science**, v. 113, p. 131-140, 2007.

PIZZINATO, E.; MULLER, J.; LINGG, G.; DAPRA, D.; LOTHALLER, H.; ENDLER, P.C. Heart rate variability in a study on Reiki treatment. **The Open Complementary Medicine Journal**, v. 4, p.12-15, 2012.

POP-BUSUI, R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 5, n° 4, p. 463-478, 2012.

PRITCHETT, A.M.; MAHONEY, D.W.; JACOBSEN, S.J.; RODEHEFFER, R.J.; KARON, B.L.; REDFIELD, M.M. Diastolic dysfunction and left atrial volume. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, p. 87-92, 2005.

PUZZI, M.; AVEZUM, A.; MARIN-NETO, J.A.; PAOLA, A.A.V. Estratégias populacionais em promoção de saúde cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 23, p. 24-27, 2013.

REZENDE, L.A.P.R.; CARNEIRO, A.C.F.; FERREIRA, B.D.C.; SILVA, R.A.G.; SILVA, V.G.D.; PRATA, A.; CORREIA, D. Análise temporal da variabilidade da frequência cardíaca no estado basal em idosos chagásicos na forma indeterminada em área endêmica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p.703-706, 2003.

RICH, M. W.; CURTIS, A. B. Fourth Pivotal Research in Cardiology in the Elderly (PRICE – IV). Symposium. Electrophysiology and heart rhythm disorders in the elderly: mechanisms and management. **The American Journal of Geriatric Cardiology**, v. 16, nº 5, p. 304-314, 2007.

RIPSA. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2ed. Brasília: **Organização Panamericana da Saúde**; 2008. [acesso em 23 jan 2014]; Disponível em: <http://www.ripsa.org.br>.

ROACH, D.; WILSON, W.; RITCHIE, D.; SHELDON, R. Dissection of long-range heart rate variability. **Journal of the American College of Cardiology**, v.43, nº 12, 2341-2347, 2004.

ROBERTS, W.C.; SHIRAMI, J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians and centenarians. **American Journal of Cardiology**, v. 82, p. 627-631, 1998.

ROBINSON, J. G.; BAKRIS, G.; TORNER, J.; STONE, N.J.; WALLACE, R. Is it Time for a Cardiovascular Primary Prevention Trial in the Elderly? **Stroke**, v. 38, p. 441-450, 2007.

SACHA, J. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. **Frontiers in Physiology**, v. 4, nº 306, p. 1-2, 2013.

SACRE, J.W.; LELLIS, C.L.; MARWICK, T.H. ; COOMBES, J.S. Reliability of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, p. e33-e40, 2011.

SAJADIEH, A.; NIELSEN, O.W.; RASMUSSEN, V.; HEIN, H.O.; HANSEN, J.F. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 260, p. 377-387, 2006.

SALGADO, C.D.S. Mulher idosa: a feminização da velhice. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 4, p. 7-19, 2002.

SALO, L.M.; CAMPOS, R.R.; McALLEN, R.M. Differential control of cardiac functions by the brain. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, p. 1255-1258, 2006.

SALO, L.M.; NALIVAICO, E.; ANDERSON, C.R.; McALLEN, R.M. Control of cardiac rate, contractility, and atrioventricular conduction by medullary raphe´ neurons in anesthetized rats. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, v.296, p. 318-324, 2009.

SANTOS, M. A. A. **Avaliação de padrões de ritmo em idosos através de eletrocardiografia dinâmica tipo Holter de 24 horas**. 2011. 104 f. Dissertação. (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju.

SAPER, C.B. Hypothalamus. In: PAXINOS, G. **The human nervous system**. London: Academic Press, 1990, p. 389-413.

SCHIMDT, C; KISSELBACH, J; SCHWEIZER, P.A.; KATUS, H.A.; THOMAS, D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. **Vascular Health and Risk Management**, v. 7, p. 193-202, 2011.

SCHUMANN, A. Y.; BARTSCH, R.P; PENZEL, T.; IVANOV, P.C.H.; KANTELHARDT, J.W. Aging effects on cardiac and respiratory dynamics in healthy subjects across sleep stages. **Sleep**, v. 33, nº 7, p. 943-955, 2010.

SEALS, D.R.; DINENNO, F.A. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, p. H1895-H1905, 2004.

SEIFERT, g. ; CALAMINUS, G. ; WIENER, A. ; CYSARZ, D. Heart rate variability reflects the natural history of physiological development in healthy children and is not associated with quality of life. **Plos One**, v.9, nº 3, e91036, 2007.

SELIG, F.A. et al. Variabilidade da frequência cardíaca em neonatos prematuros e de termo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, nº 6, p. 443-449, 2011.

SEYD, P.T.A.; AHAMED, V.I.T.; JACOB, J.; JOSEPH, P. Time and frequency domain analysis of heart rate variability, and their correlations in diabetes mellitus. **World Academy of Science, Engineering and Technology**, v. 15, p.13-26, 2008.

SEYD, P.T. A.; JOSEPH, P.K.; JACOB, JEEVAMMA. Automated diagnosis of diabetes using heart rate variability signals. **Journal of Medical Systems**, v. 36, p. 1935-1941, 2012.

SHEN, M.J.; ZIPES, Z.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. **Circulation Research**, v.14, nº 114(6), p. 1004-1021, 2014.

SIMÕES, M.V.; MARIN-NETO, J.A. Test the heart nerves: true gift for prognosis? **Current Cardiovascular Imaging Reports**, v.4, nº4, p. 266-268, 2011.

SISVAN (Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional). **Notas técnicas**. Informações de saúde. Coordenação geral da política de alimentação e nutrição. Datasus. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi-win?SISVAN/CNV/notas_sisvan.html>. Acesso em 13 out. 2013.

SIU, L. L. Clinical trial in the elderly. A concept comes to age. **The New England Journal of Medicine**, v. 36, n.15, p.1575-1576, 2007.

SOCERJ, Recomendações da. Manejo terapêutico em cardiogeriatrics. **Revista Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro**, v. 17 (supl. B), p. 9-10, 2004.

SOOKAN, T.; MCKUNE, A.J. Heart rate variability in physically active individuals: reliability and gender characteristics. **Cardiovascular Journal of Africa**, v.23, n° 2, p. 67-72, 2012.

SOUSA, A.C.S. Função diastólica no idoso: papel do volume de átrio esquerdo. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v. 19, n° 4, p. 41-48, 2006.

STARKE, K.; GÖTHERT, M.; KILBINGER, H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. **Physiological Reviews**, v. 69, n° 3, p.864-989, 1989.

STEIN, P.K. Assessing heart rate variability from real-world Holter reports. **Cardiac Electrophysiology Review**, v. 6, n° 3, p. 239-244, 2002.

TALE, S; SONTAKKE, T.R. Time and frequency domain analysis of heart rate variability signal in prognosis of type II diabetic autonomic neuropathy. **International Journal of Engineering Science and Technology**, v.3, p. 3489-3492, 2011.

TASAKI, H; SERITA, T.; UEYAMA, C.; KITANO, K.; SETO, S.; YAHO, K. Long-term follow-up of the circadian rhythm of heart rate and heart rate variability in healthy elderly patients. **Circulation Journal**, v. 70, n° 7, p. 889-895, 2006.

TEIXEIRA-PINTO, A. ; SHARON-LISE, T.N. Statistical methodology for classifying units on the basis of multiple-related measures. **Statistics in Medicine**, v. 7, n° 9, 1329-1350, 2008.

TEJERA, E, PLAIN, A.; PORTELINHA, A.; CACERES, J.L.H.; RABELOS, I.; NIETO-VILLAR, J.M. Heart rate variability complexity in the aging process. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 8, n° 4, p. 287-296, 2007.

THAYER, J.F.; LANE, R.D. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. **Neuroscience and Behavioral Reviews**, v. 33, p.81-88, 2009.

TIBO, M.G.M. Alterações anatômicas e fisiológicas do idoso. **Revista Médica Ana Costa**, v. 12, n° 2, p. 42-44, 2007.

TOBALDINI, E.; NOBILI, L.; STRADA, S.; CASALI, K.R., BRAGHIROLI, A.; MONTANO, N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. **Frontiers in Physiology**, v. 4, n° 294, p.1-11, 2013.

TSUJI, H.; VENDITTI, F.J.; MANDERS, E.S.; EVANS, J.C.; LARSON, M.G.; FELDMAN, C.L.; LEVY, D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. **Circulation**, v. 90, n° 2, p. 878-883, 1994.

TUAM, T.C.; CHANG, S.L.; TSAO, H.M.; TAI, C.T.; LIN, Y.J.; HU, Y.F.; LO, L.W.; UDYAVAR, A.R.; CHANG, C.J.; TSAI, W.C.; TANG, W.H.; SUENARI, K.; HUANG,

S.Y.; LEE, P.C.; CHEN, S.A. The impact of age on the electroanatomical characteristics and outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 21, p. 966-972, 2010.

UMETANI, K.; SINGER, D.H.; McCRATY, R.; ATKINSON, M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 31, n° 3, p. 593-601, 1998.

UNITED NATIONS POPULATION DIVISION. **World Population Prospects: The 1998 Revision, forthcoming**. Disponível em: <<http://www.undp.org/popin/wtrends/pop1998/default.htm#contents>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

UUSITALO, A.L.T.; VANNINEN, E.; LEVALÄHTI, E.; BATTIÉ, M.C.; VIDEMAN, T.; KAPRIO, J. Role of genetic and environmental influences of heart rate variability in middle-aged men. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, p. 1013-1022, 2007.

VALENTINI, M.; PARATI, G. Variables influencing heart rate. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 52, p.11-19, 2009.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C .M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n° 2, p.205-217, 2009.

WAKIDA, Y.; OKAMOTO, Y.; IWA, T.; YONEMOTO, T.; KANEMAKI, K.; SHIOMI, T.; MIZUTANI, K.; KOBAYASHI, T. Arrhythmias in centenarians. **Pace**, v. 7, n° 2, p. 2217-2221, 1994.

WENGER, N.K.; HELMY, T.; PATEL, A.D.; HANNA, I.R.. Approaching cardiac arrhythmias in the elderly patient. **Medscape General Medicine**, v. 7, n° 4, p. 24-35, 2005.

WHO (World Health Organization). **Health topics: ageing**. Disponível em:<<http://www.who.int/topics/ageing/en/>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

WORLD ECONOMIC AND SOCIAL SURVEY 2007. **Developing in an ageing world**. United Nations. New York, 2007. Disponível em: <<http://www.un.org/esa/policy/wess/wess2007files/wess2007.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

XHYHERI, B.; MANFRINI, O.; MAZZOLINI, M.; PIZZI, C.; BUGIARDINI, R. Heart rate variability today. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, p. 321-331, 2012.

YOSHINO, K.; MATSUOKA, K. Correlation between mood and heart rate variability indices during daily life. **Health**, v. 3, p. 553-556, 2011.

ZULFIQAR, U.; JURIVICH, D.A.; GAO, W.; SINGER, D.H. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. **American Journal of Cardiology**, v. 105, n° 8, p. 1181-1185, 2010.

APÊNDICE A – ARTIGO 1(PUBLICADO): ENVELHECER ALTERA RELEVANTEMENTE A FREQUÊNCIA CARDÍACA MÉDIA? (“DOES THE AGING PROCESS SIGNIFICANTLY MODIFY THE MEAN HEART RATE?”)

Original Article



Does the Aging Process Significantly Modify the Mean Heart Rate?

Marcos Antonio Almeida Santos^{1,2,3}, Antonio Carlos Sobral Sousa^{2,3}, Francisco Prado Reis¹, Thayná Ramos Santos¹, Sonia Oliveira Lima¹, José Augusto Barreto-Filho^{2,3}

Universidade Tiradentes¹; Universidade Federal de Sergipe²; Centro de Pesquisas da Clínica e Hospital São Lucas³, Aracaju, SE – Brazil

Abstract

Background: The Mean Heart Rate (MHR) tends to decrease with age. When adjusted for gender and diseases, the magnitude of this effect is unclear.

Objective: To analyze the MHR in a stratified sample of active and functionally independent individuals.

Methods: A total of 1,172 patients aged ≥ 40 years underwent Holter monitoring and were stratified by age group: 1 = 40-49, 2 = 50-59, 3 = 60-69, 4 = 70-79, 5 = ≥ 80 years. The MHR was evaluated according to age and gender, adjusted for Hypertension (SAH), dyslipidemia and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Several models of ANOVA, correlation and linear regression were employed. A two-tailed p value <0.05 was considered significant (95% CI).

Results: The MHR tended to decrease with the age range: 1 = 77.20 ± 7.10 ; 2 = 76.66 ± 7.07 ; 3 = 74.02 ± 7.46 ; 4 = 72.93 ± 7.35 ; 5 = 73.41 ± 7.98 ($p < 0.001$). Women showed a correlation with higher MHR ($p < 0.001$). In the ANOVA and regression models, age and gender were predictors ($p < 0.001$). However, R^2 and $ETA^2 < 0.10$, as well as discrete standardized beta coefficients indicated reduced effect. Dyslipidemia, hypertension and DM did not influence the findings.

Conclusion: The MHR decreased with age. Women had higher values of MHR, regardless of the age group. Correlations between MHR and age or gender, albeit significant, showed the effect magnitude had little statistical relevance. The prevalence of SAH, dyslipidemia and diabetes mellitus did not influence the results. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):388-398)

Keywords: Aging; Heart Rate; Electrocardiography, Ambulatory.

Introduction

The aging process, in spite of recent medical advances, still constitutes an inexorable phenomenon. The number of elderly individuals has grown in almost all regions of the world, particularly where strategies to improve living conditions have been implemented¹.

In recent decades, there has been a change in the age profile of Brazil. Considered for a long time as a young population, the number of elderly individuals is progressively increasing²⁻⁵.

On account of that, large-scale studies have been performed on the different aspects of the aging issue⁶⁻⁸, understood as a complex and multifactorial process, comprising biological changes with consequences on quality of life and general health status⁹.

There are several features related to cardiovascular senescence, ranging from decreased left ventricular compliance due to collagen accumulation and fibrosis to alterations in the conduction system, with reduction in pacemaker cells and fatty infiltration, leading to loss of specialized fibers and intrinsic decrease in sinus automatism^{10,11}. Moreover, dynamic histochemical and immunohistochemical alterations during the aging process are associated with autonomic reactions involved in the reduction of heart rate in the elderly¹², resulting in diagnostic and therapeutic implications¹³.

There is little scientific literature that aims to measure the effect size and relevance of MHR at Holter with advancing age. Searching the Medline and Embase databases for publications from 2005 on, using the keywords "mean heart rate" and "aging" or "elderly", only one article addressed the issue, albeit indirectly due to its design, as well as its small sample size and specific population¹⁴.

The present study aims to investigate the values of MHR in functionally and mentally active adults and elderly individuals, submitted to physical examination with 24-hour Holter monitoring. Several and exhaustive statistical analysis models will be used in order to identify, quantify and assess the relevance of MHR trends associated with age,

Mailing Address: Marcos Antonio Almeida Santos *
Avenida Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 210, São José.
Postal Code 49010-410 – Aracaju, SE - Brazil
E-mail: maasantos@cardiol.br, marcosalmeida2010@yahoo.com.br
Manuscript received April 07, 2013, revised manuscript June 03, 2013, accepted June 07, 2013.

DOI: 10.5935/abc.20130188

dependent or not on other factors, including gender and presence of three high prevalence comorbidities among the elderly: systemic arterial hypertension (SAH), dyslipidemia and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Methods

A cross-sectional, descriptive and analytical study was carried out. The study complied with the ethical principles in the Declaration of Helsinki and the requirements of the 196/96 National Health Council Resolution, including complementary requirements and was approved by the institutional Research Ethics Committee #100710, on July 19, 2010. All individuals enrolled in the study consented to participate and signed the free and informed consent form.

The sample size, of around a thousand individuals, was previously calculated using the GPower software, based on the following parameters: $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.80$, effect = 0.10. Data collection was performed consecutively and prospectively and the sample consisted of adult and elderly individuals of both genders, aged ≥ 40 years, submitted to Holter monitoring for 24 hours in a cardiology reference private practice from July 2010 to December 2012. The main reason for the examination was routine cardiological assessment in asymptomatic individuals or investigation of nonspecific symptoms, such as palpitations, dizziness or atypical chest pain.

The recording of the electrocardiographic tracing was performed during spontaneous situations occurring outside the hospital and medical environment. Every beat that generated electrical activity at any time of the recording was counted. The method has been validated by several researchers^{15,16} national¹⁷ and international¹⁸ cardiology associations.

The Holter recorder used in the study was a Cardiolight Cardios digital model with Memory Card, which performed 3-channel continuous recording, subsequently analyzed by the CardioSmart Professional CS 540 program. All recording devices were installed in the same location by the same professional and the tests were processed in a single computer. Moreover, the analysis of the examination and the production of the final report were made by the same cardiologist, experienced in Holter System.

Before the enrollment, individuals initially selected by the age criterion (≥ 40 years) and under outpatient care, were invited for an interview, where cognitive capacity was evaluated, albeit subjectively (understand without difficulty the content of direct questions related to anamnesis) and functional independence (walking without external aid, pain or difficulty in walking).

We selected only those individuals that met both criteria and agreed to take part in the research. Complaints indicating major diseases (history of myocardial infarction, angina pectoris, invasive hemodynamic procedure, cardiac surgery and permanent pacing) represented additional exclusion criteria.

We also excluded those who reported using insulin, digitalis, antiarrhythmics, beta-blockers or drugs that had a direct action on heart rate (such as the neivolol), and the

pharmacological survey was carried out in two stages (on the day of installation and removal of the recording device) and by evaluating the compatibility between the anamnesis, the reported diseases and prescribed medications.

We also subsequently excluded those whose tests had a recording duration < 22 hours, those with more than 5% of artifacts, atrial fibrillation or dynamic alterations in the ST segment and T wave, high rate of supraventricular or ventricular ectopy ($> 10,000/24h$), or those who had evidence of abnormal sinus activity, be it of functional or organic etiology, manifested by atypical MHR values (< 60 or > 90 bpm). After echocardiography, we selected subjects with ejection fraction (EF) $> 50\%$. The sample selection flowchart is shown in figure 1.

The resulting sample consisted of 1,172 individuals and was separated by gender and grouped into five strata according to the age (in years): 1 = 40-49; 2 = 50-59; 3 = 60-69; 4 = 70-79; 5 ≥ 80 . There were no missing data.

Anthropometric data were obtained (weight and height) using an electronic calibrated scale with a maximum capacity of 200 kg and a ruler for measuring height ranging between 1.30 and 2 meters. The Body Mass Index (BMI) was calculated using the formula: weight (kg) / height (m)².

Sample characterization data were obtained through a sociodemographic questionnaire, as well as reference to three chronic diseases: systemic arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia.

The calculations were performed using SPSS platform 20, with the exception of the homoscedasticity test, and MHR jackknife estimates were performed in Stata 12. The 95% Confidence Interval (95%CI) was used and a significance value of $p < 0.05$ (two-tailed). Nonparametric data were represented by the total number and percentage. The chi-square test or Fisher's test were employed when appropriate for comparisons between groups.

Parametric variables were described as mean, standard deviation, standard error and interquartile range. Several bootstraps were employed to corroborate the sample values of MHR, with 1,000 samples and random counts of the 95%CIs for each situation: MHR for the entire sample; MHR for gender differences; MHR in five age groups.

The Kolmogorov-Smirnov test was used for exploration of the normality pattern and Levene's test for equality of variance. This was carried out both in the whole sample and in subgroups divided according to gender or age. In comparisons between two independent samples, the mean difference was calculated by Student's *t* test. Even though the distribution was normal, the same thing was done with the Mann-Whitney test, due to its more conservative characteristic and lower probability of Type I error.

Subsequently, the analysis of MHR between age groups was performed by Kruskal-Wallis (also due to its more conservative characteristic and lower probability of type I error) and three ANOVA models: One-way (age groups), 5x2 (age groups and gender) and 5x2x2x2x2 (age groups, gender, SAH, dyslipidemia and diabetes mellitus). In the third ANOVA model, the difference between subgroups was calculated using Tukey's post hoc test.

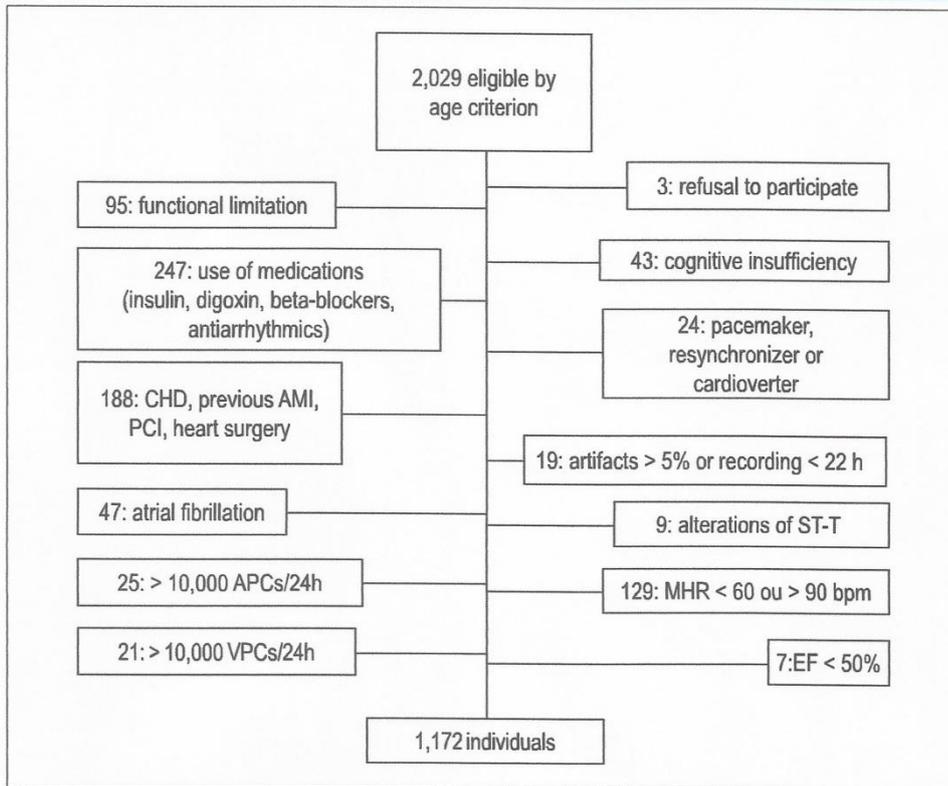


Figure 1 – Sample selection flow chart. CHD: coronary heart disease; AMI: acute myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; APCs: atrial premature complexes; VPCs: ventricular premature complexes; MHR: mean heart rate; EF: ejection fraction

Similarly, models of bivariate, point biserial and partial correlation were used, calculating the R^2 and ETA^2 for MHR and age, MHR and gender, MHR and diseases, adjusted and nonadjusted, as well as factors of correlation and determination for EF and BMI.

Finally, we performed linear regression for MHR in five models. The first two, simplified, involved only the age groups or age. The third was performed using the method of simultaneous input of predictor variables (age group, gender and the three diseases). The fourth was a hierarchical regression divided into two stages, for age and gender. The fifth was a more complex hierarchical regression, containing the aforementioned variables, entered in three sequential steps. Standardized beta-coefficients were calculated separately for the two hierarchical models.

Results

The general characteristics of the sample distribution according to age groups and gender are shown in table 1. The age of the sample ranged between 40 and 100 years, with a mean of 65.69 ± 11.65 years.

It can be observed that females predominated in the five age groups, but this pattern was not significantly different between the age groups of the sample population. With advancing age, there was an increased prevalence of SAH, diabetes mellitus, dyslipidemia, and number of medications ($p < 0.001$) and decreased BMI, ejection fraction and percentage of non-sedentary individuals.

The mean MHR in the sample population was 74.45 ± 7.55 bpm (95% CI = 74.02 to 74.88). In addition to the narrow confidence interval, the internal validity of-

Table 1 – Clinical characterization of the sample according to the age groups

AGE RANGE (years)	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	p
N = 1172	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
GENDER						0.511
Female	92(7.8)	118(10.1)	255(21.8)	195(16.6)	105(9.0)	
Male	46(3.9)	63(5.4)	154(13.1)	99(8.4)	45(3.8)	
COMORBIDITY						
SAH	33(2.8)	78(6.7)	218(18.6)	175(14.9)	103(8.8)	< 0.001
Dyslipidemia	18(1.5)	69(5.1)	164(14)	123(10.5)	59 (5.0)	< 0.001
Diabetes	6(0.5)	19(1.6)	52(4.4)	51(4.4)	26(2.2)	0.002
PHYSICAL ACTIVITY						< 0.001
Sedentary	89(7.6)	92(7.8)	164(14.0)	167(14.2)	107(9.1)	
Walking	20(1.7)	41(3.5)	204(17.8)	116(9.9)	32(2.7)	
Physical exercises	29(2.5)	49(4.1)	41(3.5)	11(0.9)	11(0.9)	
BMI	27.5 ± 5.2	27.6 ± 3.6	27.2 ± 4.3	26.6 ± 4.4	26.1 ± 4.9	0.003
N. of MEDICATIONS	1.1 ± 1.6	1.1 ± 0.9	1.9 ± 1.8	2.1 ± 1.8	2.7 ± 2.1	0.001
EJECTION FRACTION	71.5 ± 7.6	68.1 ± 5.9	68.7 ± 6.8	67.2 ± 6.7	65.9 ± 7.1	0.003

SAH: systemic arterial hypertension; BMI: body mass index.

these values was corroborated by successive spontaneous bootstrap estimates (95% CI = 74.00 to 74.90) and the use of jackknife estimates (95%CI = 74.01 to 74.89). The analysis was also performed in subgroups according to gender, age range and the association between them. In all cases, the values obtained directly resembled those found by the jackknife and the bootstrap estimates (Table 2).

The median and interquartile ranges of MHR were analyzed for the whole sample according to gender and stratified according to gender and age. The distributions showed typical pattern of normality without outliers or atypical values. MHR was higher among women and this pattern persisted in all age groups; we also identified a trend decline in MHR with age, regardless of gender (Figure 2A, B, C, D).

The mean MHR was significantly higher in females, both at Student's *t* test and at the Mann-Whitney test ($p < 0.001$). However, the magnitude of this difference was considerably small ($d = 0.281$). Both tests for comparisons of MHR means in two independent samples were reapplied regarding the presence of DM, dyslipidemia and diabetes, with nonsignificant results. Levene test for homogeneity of variance was satisfactory in all these analyses (Table 3).

In order to assess the degree of association between MHR and some variables bivariate correlation strategies were employed, including point biserial and partial correlation. We calculated the coefficient of correlation and determination, individual or adjusted for age, gender, diseases, EF and BMI (Table 4). Only age, gender and gender adjusted for age were statistically significant ($p < 0.001$). Despite the significance, the strength of this association is of very low significance, considering that the R and R^2 values were less than 0.10.

In analyses involving the five age groups, different ANOVA models were employed, as well as the Kruskal-Wallis test (Table 5). With regard to the association between higher MHR and female gender, all tests resulted in significant differences. As for the association between MHR and age group, the One Way ANOVA and 5x2 (factors = age group and gender) were significant. This was not observed with the 5x2x2x2x2x2 ANOVA (previous factors + SAH + dyslipidemia + DM), probably due to the reduction in power caused by the magnification of factors.

However, in *post hoc* analysis of the subgroup, Tukey's test showed differences in MHR, reaching levels of significance when the comparison was made between non-contiguous age groups. SAH, dyslipidemia and diabetes mellitus had no predictive influence, either separately or in interaction. Due to the multiple comparisons, when Bonferroni correction was applied, the threshold values for the interaction between age group and SAH ($p = 0.046$) were not considered significant. In situations where there was actually a significant difference, the values of R^2 and ETA^2 found in the several models indicated a diminished contribution of the involved variable. Similar phenomenon occurred with the five linear regression models.

In the first two models, a simple regression was applied, for the age group and for age as discrete variable. In the third, the three comorbidities were added and inserted simultaneously. Hierarchical regression was applied to the fourth and fifth models, the first in two stages and containing only age and gender, and the second in three stages, once again including the comorbidities (Table 6). Again, in all regression models significance was found for age range and gender. Nevertheless, the participation of these two variables was limited, given the reduced values of

Original Article

Table 2 – Mean Heart Rate (MHR) values and confidence intervals (CI) according to gender, age and association between gender and age range

Age range	MHR (bpm)	SD	SE	95%CI	BOOTSTRAP 95%CI
TOTAL	74.45	7.55	0.22	74.02-74.88	74.00-74.90
GENDER					
Female	75.18	7.49	0.27	74.65-75.72	74.61-75.72
Male	73.07	7.48	0.37	72.34-73.80	72.36-73.81
AGE RANGE					
40-49 years	77.20	7.10	0.60	76.00-78.39	75.91-78.42
50-59 years	76.66	7.07	0.52	75.63-77.70	75.55-77.76
60-69 years	74.02	7.46	0.36	73.29-74.74	73.30-74.78
70-79 years	72.93	7.35	0.42	72.09-73.78	72.07-73.80
≥ 80 years	73.41	7.98	0.65	72.12-74.69	72.21-74.56
GENDER X AGE RANGE					
40-49 years					
Female	78.25	6.83	0.76	76.74-79.75	76.8-79.58
Male	75.08	7.25	1.08	72.96-77.21	73.04-77.04
50-59 years					
Female	77.63	7.22	0.67	76.31-78.96	76.36-78.25
Male	74.84	6.45	0.92	73.02-76.65	73.27-76.45
60-69 years					
Female	74.83	7.43	0.46	73.93-75.74	73.94-75.75
Male	72.65	7.34	0.59	71.49-73.81	71.52-73.82
70-79 years					
Female	73.23	6.99	0.52	72.20-74.26	72.24-74.22
Male	72.33	8.02	0.73	70.88-73.78	70.71-73.95
≥ 80 years					
Female	74.19	7.96	0.71	72.78-75.59	72.62-75.72
Male	71.57	7.97	1.09	69.43-73.72	69.24-73.70

Table 3 – Parametric and nonparametric tests for comparisons between the means of MHR in two independent samples, according to gender and comorbidities

	Student's t	Levene	p	Cohen's d	Mann-Whitney	p
GROUPS:						
Gender	4.594	0.738	< 0.001	0.281	129.992	< 0.001
SAH	1.726	0.693	0.085	-	160.944	0.069
Dyslipidemia	-0.614	0.425	0.539	-	161.495	0.600
Diabetes	0.437	0.243	0.662	-	77.153	0.753

SAH: systemic arterial hypertension; MHR: mean heart rate.

standardized beta coefficients. In the hierarchical models, when analyzing the individual role of comorbidities, it was not significant from a statistical point of view.

The VIF values around 1 and the computation of the Durbin-Watson equation close to 2, added to the successful result of the Cook-Weisberg homoscedasticity

test (p = 0.892) indicated excellent sample suitability to the models chosen for regression testing. This was also corroborated by analyzing the standardized regression residuals involving frequencies of distribution, cumulative probability and critical values of Z-distribution in scatter plots.

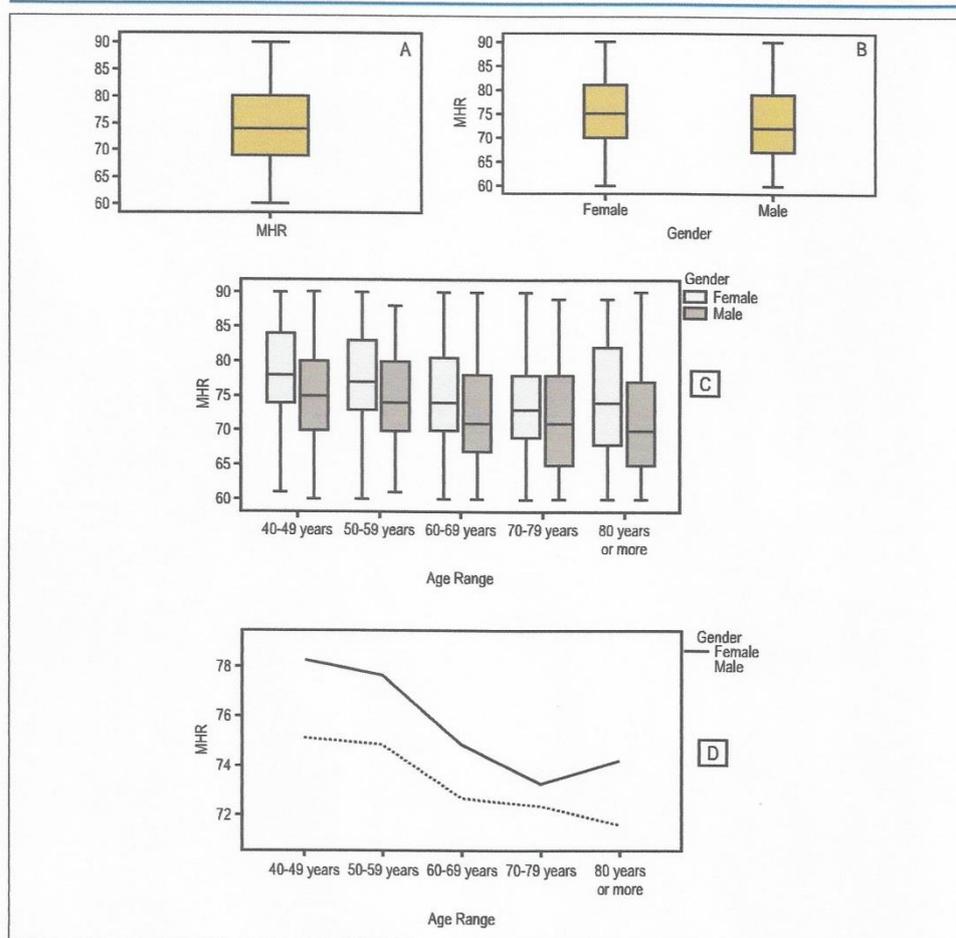


Figure 2 – Distribution of Mean Heart Rate (MHR) values. A - Sample population. B - Stratification according to gender. C - Stratification according to age range and gender. D - Chart showing MHR decrease with increasing age, with comparative curve for both genders.

Discussion

The predominance of women as the age progresses has been probably due to a longer life expectancy in females, when compared with male elderly individuals¹⁹.

The three comorbidities assessed in the study (SAH, diabetes and dyslipidemia) showed homogenous distribution and had no influence on MHR behavior. In terms of prevalence, they showed a similar pattern customarily described in epidemiological studies carried out in other locations in Brazil^{20,21}.

In the CARLA (Cardiovascular Disease, Living and Ageing) study, which had a sample of 1,779 individuals, age ranged between 45 and 83 years and no consistent association was observed between parameters of heart rate variability and major cardiovascular risk factors²².

Although it is generally considered that sinus automatism decreases with the aging process¹²⁻¹⁵, the prognostic value, therapeutic potential and clinical significance have been questioned in view of varying results and interpretation^{23,24}.

Table 4 – Bivariate, point biserial and partial correlation for mean heart rate (MHR) versus age, gender, disease, ejection fraction (EF) and Body Mass Index (BMI)

VARIABLE: MHR	R	R ²	p
AGE	- 0,198	0,039	< 0,001
GENDER	- 0,133	0,017	< 0,001
Gender adjusted for Age	- 0. 141	0.019	< 0.001
SAH	-0.050	0.0025	0.085
SAH adjusted for Age	- 0.002	< 0.0001	0.941
DYSLIPIDEMIA	0.018	0.0003	0.539
Dyslipidemia adjusted for Age	0.048	0.0003	0.100
DIABETES	0.013	0.0001	0.662
Diabetes adjusted for Age	0.048	0.0001	0.695
EJECTION FRACTION (EF)	- 0.009	< 0.0001	0.834
EF adjusted for Age	- 0.019	0.0003	0.669
BMI	0.002	< 0.0001	0.952
BMI adjusted for Age	- 0.011	0.0001	0.709

SAH: systemic arterial hypertension.

In Japan¹⁴, the mean values of NN intervals at 24-hour Holter in 15 individuals aged > 65 years were analyzed in two stages, with a 15-year interval, showing slight shortening of sinus cycle, although reaching statistical significance ($0.976 \pm 0.115 \times 0.903 \pm 0.117$, $p = 0.0019$). Nevertheless, the authors of this article calculated the difference according to Cohen's formula and corrected for each year of life, with negligible results ($d = 0.0413$).

In Denmark, a study of which sample consisted of 260 healthy subjects aged between 40 and 79 years, a MHR of 74 ± 18 bpm was obtained²⁵. The lower standard deviation value in this study suggests greater sample homogeneity, in addition to greater precision due to the use of long-term tracings.

In a case-control study performed in the state of Rio Grande do Sul, Brazil²⁶, the recording of HR at rest in the control group of 5,410 patients with a mean age of 55.4 ± 10.4 years showed a mean value of 72.1 ± 12.6 bpm. This value was also close to the current findings described in Holter monitoring. However, dissimilar from the 24-hour ambulatory ECG, routine and direct HR measurements are subject to variations caused by several types of interference, such as ambient temperature, presence of the examiner and the individual's emotional status²⁷. Again, the standard deviation obtained from the resting HR was quite higher than that resulting from the measurement of MHR by 24-hour monitoring.

This aspect of the matter can be illustrated by the analysis of another study²⁸, which used both measurements (resting HR and MHR). First, the resting HR of 32 patients aged 100 to 106 years was compared to that of 89 healthy individuals (aged 63 to 95 years). There was a difference between the first (76.8 ± 12.7) and the latter (74.9 ± 5.9), with statistical significance ($p < 0.005$). But when the MHR was measured by 24-hour Holter, it was around 72 bpm and there was no significant difference between the groups.

These findings are similar to those found in the present study. The authors attributed the increase in resting HR in centenarians to the previous effort made when lying on the stretcher, or some emotional expectation before the examination.

The Baltimore Longitudinal Study on Ageing (BLSA)²⁹ evaluated 69 men and 29 women aged 60 to 85 years. Patients were divided into three groups: 59 subjects aged between 60 and 69 years, 32 aged between 70 and 79 years, and only 7 members aged ≥ 80 years. All were considered "healthy" according to the following criteria: absence of systemic disease or overt heart disease, no heart abnormalities at physical examination, blood pressure of 160/95 mmHg; ECG with no significant morphological alterations; satisfactory lung function, exercise testing within normal limits, no antiarrhythmic and beta-blocker drug use. The dynamic electrocardiography recordings lasted between 17 and 26 hours.

There was no significant variation in MHR with age. However, MHR in women (76.9 ± 8.0) was significantly higher than that of men (69.8 ± 8.8), with $p < 0.001$.

Compared to the present study, and although it corroborates our findings, the BLSA showed greater differences regarding gender, which may be due to the smaller sample size and greater variability during the electrocardiographic recording. Another important aspect of the BLSA study is the excessive proportion of men (70%). This fact was due to the enrollment procedure, which was voluntary and active on the part of the patients. Additionally, the measurements obtained in inpatients may result in bias, as they may not reflect the natural environment³⁰.

The physiopathology of the chronotropic response is considered to be complex, multifactorial and not completely understood. The slight increase in heart rate may be attributed to transient alterations in blood flow on

Table 5 – Parametric and nonparametric tests for comparisons between the means of MHR in five age groups, followed by post hoc evaluation for subgroups

	Degrees of freedom	Test	R ²	Eta ²	p
ANOVA ONE WAY	4	F = 12.962	0.034	0.043	< 0.001
KRUSKAL-WALLIS	4	H = 48.739	0.007	-	< 0.001
ANOVA 5X2			0.630		
Age group	4	F = 10.421	-	0.035	< 0.001
Gender	1	F = 20.033	-	0.019	< 0.001
Group*Gender	4	F = 39.347	-	0.003	0.572
ANOVA 5X2X2X2X2			0.129		
Age group	4	F = 1.899	-	0.007	0.108
Gender	1	F = 4250	-	0.004	0.039
SAH	1	F = 2.278	-	0.002	0.131
Dyslipidemia	1	F = 1.840	-	0.002	0.175
Diabetes	1	F = 0.935	-	0.001	0.334
Group*Gender	4	F = 0.541	-	0.002	0.706
Group*SAH	4	F = 2.425	-	0.009	0.046
Group*Dyslipidemia	4	F = 1.528	-	0.006	0.192
Group*Diabetes	4	F = 1.674	-	0.006	0.154
POST HOC (Tukey)					
40-49 x 50-59 years	-	-	-	-	0.967
40-49 x 60-69 years	-	-	-	-	< 0.001
40-49 x 70-79 years	-	-	-	-	< 0.001
40-49 x ≥ 80 years	-	-	-	-	< 0.001
50-59 x 60-69 years	-	-	-	-	< 0.001
50-59 x 70-79 years	-	-	-	-	< 0.001
50-59 x ≥ 80 years	-	-	-	-	0.001
60-69 x 70-79 years	-	-	-	-	0.291
60-69 x ≥ 80 years	-	-	-	-	0.905
70-79 x ≥ 80 years	-	-	-	-	0.967

SAH: systemic arterial hypertension; MHR: mean heart rate.

the atrial wall³¹, progressive reductions in systolic volume or ventricular compliance alterations produced by diastolic dysfunction³².

Several factors related to the autonomic modulation during the aging process, agonist and antagonist ones, may be related to the maintenance of the MHR equilibrium status.

The reduced decrease in MHR, substantially lower than the intrinsic sinus rate decrease¹⁴, would eventually result from the action of other adaptation mechanisms of the cardiovascular system in the elderly, such as increase in sympathetic tone after a lower myocardial performance during daily activities, including varying degrees of physical exertion. Several studies have identified a trend of predominant sympathetic modulation over the parasympathetic one with advancing age^{23,33}.

Although the mechanisms responsible for it are not completely understood, the small decrease in MHR

with age, regardless of gender and ethnicity, has been demonstrated in other studies with elderly individuals submitted to 24-hour Holter monitoring^{27,34,35}.

Further investigations, involving echocardiographic measurements and heart rate variability, may explain the phenomenon and confirm some of the hypotheses.

Among the limitations of this study, one might question the representativeness of the sample, as there was no randomization during the process of participant inclusion and the source population consists of patients from a single cardiology referral center. In fact, considering the institutional-based sampling, there is potentially a trend of predominance of individuals with higher prevalence of diseases³⁶. Another factor to be considered is the lack of direct measurement of blood pressure levels and clinical parameters, but the echocardiographic evaluation sought to avoid the inclusion of individuals with evident heart disease.

Table 6 – Estimates of linear regression for mean heart rate, through simple model with multiple variables and hierarchical model

MHR: REGRESSION MODELS	R	R ² ADJUSTED	STANDARDIZED BETA	DURBIN-WATSON*/VIF**	p
AGE GROUP	0,185	0,034	-	1,944*	< 0,001
AGE	0,198	0,038	-	1,943*	< 0,001
ENTER: AGE GROUP, GENDER AND COMORBIDITIES	0,233	0,050	-	1,936*	< 0,001
Age Group	-	-	- 0,189	1,076**	< 0,001
Gender	-	-	- 0,134	1,015**	< 0,001
SAH	-	-	-0,017	1,137**	0,581
Dyslipidemia	-	-	0,033	1,097**	0,275
Diabetes	-	-	0,011	1,058**	0,716
HIERARCHICAL: AGE(1); GENDER (2)	0,198 (1); 0,242 (2)	0,038 (1); 0,057 (2)	-	1,934*	
Age	0,198	0,038	-0,198	1,001**	< 0,001
Gender	0,242	0,057	-0,138	1,001**	< 0,001
HIERARCHICAL: AGE GROUP (1); GENDER (2); COMORBIDITIES (3)	0,185 (1); 0,230 (2); 0,233 (3)	0,033 (1); 0,051 (2); 0,050 (3)	-	1,936*	< 0,001
Age Group	-	-	- 0,185	1,076**	< 0,001
Gender	-	-	- 0,137	1,015**	< 0,001
SAH	-	-	- 0,017	1,137**	0,581
Dyslipidemia	-	-	0,033	1,097**	0,275
Diabetes	-	-	0,011	1,058**	0,716

SAH: systemic arterial hypertension.

Data related to thyroid function were not available in approximately 25% of the sample. Although an eventual thyroid dysfunction may interfere with MHR values, we believe this factor did not have any significant influence on the present study, as the remaining 75% showed normal hormone levels and no subjects enrolled in the study reported the use of thyroid-dysfunction medication.

Additionally, the prospective and sequential data collection, the complete filling out of data, the participants' selection and exclusion criteria and the stringent statistical calculations were relevant measures in minimizing biases. The distribution of individuals across the age groups and the expected ratio between men and women in terms of "real life" also suggest that the research sample is inserted within the expected population standard.

Conclusions

MHR decreased with increasing age in both genders. For similar age groups, females had significantly higher MHR values than their male counterparts and this phenomenon was reproduced in both the total sample and when stratified by age. The prevalence of comorbidities such as hypertension, non-insulin dependent diabetes mellitus and dyslipidemia had no detectable influence on MHR patterns. Both the association between MHR and age range as the association between MHR and gender were significant in several models of statistical analysis. However, the magnitude of this association in both situations is considerably small.

The findings were consistent, reproducible and corroborated in several statistical models.

Author contributions

Conception and design of the research e Writing of the manuscript: Santos MAA, Sousa ACS, Reis FP, Santos TR, Lima SO, Barreto-Filho JA; Acquisition of data: Santos MAA, Santos TR; Analysis and interpretation of the data: Santos MAA, Sousa ACS, Reis FP, Barreto-Filho JA; Statistical analysis: Santos MAA; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Santos MAA, Sousa ACS, Reis FP, Lima SO, Barreto-Filho JA.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of Funding

There were no external funding sources for this study.

Study Association

This article is part of the thesis of master and doctoral, submitted by Marcos Antonio Almeida Santos from Universidade Tiradentes and Universidade Federal de Sergipe.

References

- United Nations. World population to 2300. Department of economic and social affairs. New York; 2004.
- Dias Junior CS, Costa CS, Lacerda MA. O envelhecimento da população brasileira: uma análise de conteúdo das páginas da REBEP. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2006;9(2):7-24.
- Jardim VC, Medeiros BF, Brito AM. Um olhar sobre o processo do envelhecimento: a percepção de idosos sobre a velhice. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2006;9(2):25-34.
- Freire Jr RC, Tavares MF. A promoção da saúde nas instituições de longa permanência: uma reflexão sobre o processo de envelhecimento no Brasil. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2006;9(1):83-92.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais, Uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro; 2009. p. 164-83.
- Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;380(9859):2144-62. Erratum in *Lancet.* 2013;381(9867):628.
- Rosa TE, Benício MH, Latorre MR, Ramos LR. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(1):40-8.
- Prado SD, Sayd JD. A pesquisa sobre envelhecimento humano no Brasil: grupos e linhas de pesquisa. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2004;9(1):57-68.
- Rodrigues RA, Marques S, Fabrício SC. Envelhecimento, saúde e doença. *Arq Geriatr Gerontol.* 2000;4(1):15-20.
- Mendes R, Barata JL. Envelhecimento e pressão arterial. *Acta Med Port.* 2008;21(2):193-8.
- Kumar P, Kusumoto FM, Goldschlager N. Bradyarrhythmias in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(4):703-715.
- Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility: an immunohistochemical and histochemical analysis. *Anat Rec.* 2001;264(2):169-82.
- Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Recomendações da SOCERJ, Manejo terapêutico em cardiogeriatría. *Rev SOCERJ.* 2004;17 (supl B):1-93.
- Tasaki H, Serita T, Ueyama C, Kitano K, Seto S, Yaho K. Long-term follow-up of the circadian rhythm of heart rate and heart rate variability in healthy elderly patients. *Circ J.* 2006;70(7):889-95.
- DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med.* 1990;113(1):53-68.
- Morganroth J. Ambulatory Holter electrocardiography: choice of technologies and clinical uses. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):73-81.
- Scanavacca MI, Brito FS, Maia I, Hachul D, Gizzi J, Lorga A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular; Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA) da SBCCV. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(5):1-50.
- Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):912-48.
- Salgado CDS. Mulher idosa: a feminização da velhice. *Estud Interdisc Envelhec.* 2002;4:7-19.
- Campos FG, Barrozo LV, Ruiz T, Cesar CL, Barros MB, Carandina L, et al. Distribuição espacial dos idosos de um município médio do interior paulista segundo algumas características sociodemográficas e de morbidade. *Cad Saude Pub.* 2009;25(1):77-86.
- Conceição Ferreira CC, Peixoto Mdo R, Barbosa MA, Silveira EA. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos usuários do Sistema Único de Saúde em Goiânia. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):621-8.
- Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, et al. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(3):123-42.
- Messerli FH, Bangalore S. Resting heart rate in cardiovascular disease: the beta-blocker-hypertension paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):330-1.
- Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(8):791-9.
- Bjerregaard P. Mean 24 hour heart rate, minimal heart rate and pauses in healthy subjects 40-79 years of age. *Eur Heart J.* 1983;4(1):44-51.
- Fagundes JE, Castro I. Valor preditivo da frequência cardíaca em repouso do teste ergométrico na mortalidade. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(6):713-9.
- Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 patients subjects from 6 populations. *Hypertension.* 2008;52(2):229-35.
- Wakida Y, Okamoto Y, Iwa T, Yonemoto T, Kanemaki K, Shiomi T, et al. Arrhythmias in centenarians. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(2):2217-21.
- Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest.* 1982;81(3):302-7.
- Wenger NK, Helmy T, Patel AD, Hanna IR. Approaching cardiac arrhythmias in the elderly patient. *Medscape Gen Med.* 2005;7(4):24.
- Anjos-Andrade FD, Sousa AC, Barreto-Filho JA, Alves EO, Nascimento-Júnior AC, de Santana NO, et al. Chronotropic incompetence and coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2010;65(6):631-8.
- Sousa AC. Função diastólica no idoso: papel do volume de átrio esquerdo. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2006;19(4):41-8.
- Zulfikar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1181-5. Erratum in *Am J Cardiol.* 2010;106(1):142.
- Kantelip JP, Sage E, Duchenne-Marullaz P. Findings on ambulatory electrocardiographic monitoring in subjects older than 80 years. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):398-401.
- Kostis JB, Moreyra AE, Amendo MT, Di Pietro J, Cosgrove N, Kuo PT. The effect of age on heart rate in subjects free of heart disease: studies by ambulatory electrocardiography and maximal exercise stress test. *Circulation.* 1982;65(1):141-5.
- Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2ª. ed. Brasília. Organização Panamericana da Saúde – RIPSAs; 2008.

APÊNDICE B – ARTIGO 2(PUBLICADO): COMPARAÇÃO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO VAGAL AUTONÔMICA (COMPARISON OF ASSESSMENT METHODS OF CARDIAC VAGAL MODULATION)



Comparação entre Métodos de Avaliação da Modulação Vagal Autonômica

Comparison of Assessment Methods of Cardiac Vagal Modulation

Marcos Antonio Almeida Santos^{1,2}, Antonio Carlos Sobral Sousa^{1,2}

Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju, SE; Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas³, Aracaju, SE - Brasil

O tema da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) merece continuado aprofundamento da parte da comunidade científica e é uma de nossas linhas de pesquisa. Em relação ao artigo publicado no volume 97 (6), "Comparação entre métodos de avaliação vagal", gostaríamos de pontuar: A) As amostras foram muito distintas: coronariopatas betabloqueados e de maior idade versus jovens saudáveis sem betabloqueio. Embora a intenção tenha sido comparar coronariopatas com indivíduos saudáveis, a elevada diferença de idade entre os grupos (cerca de 40 anos) não funcionaria

como variável de confusão nos valores de VFC? B) Verificou-se uso de betabloqueadores em 100% do grupo de coronarianos (algo esperado, haja vista as diretrizes atuais) e 0% do grupo saudável. A modulação autonômica depende de complexo mecanismo regulatório envolvendo interação entre vias simpáticas e parassimpáticas^{3,4}. Porém, após o betabloqueio, o comportamento "modulatório" do vago deixa de ser o espontâneo. Portanto, evitando-se o betabloqueador não teríamos resultados com melhor acurácia? C) As variáveis do domínio de tempo tendem a ser mais precisas em registro de longa duração⁵. D) Das variáveis selecionadas com o intuito de mensurar a "ação vagal", o DPNN (desvio padrão dos intervalos RR normais) não se destinaria melhor ao estudo do simpático? Finalizando, felicitamos os autores e agradecemos a oportunidade de trazer à lume essas questões.

Palavras-chave

Frequência cardíaca; avaliação; sistema nervoso autônomo.

Correspondência: Marcos Antonio Almeida Santos *
Rua Dep. Clóvis Rollemberg, 598, Atalaia. CEP 49037-120, Aracaju, SE - Brasil
E-mail: maasantos@cardiol.br, marcosa2003@infonet.com.br
Artigo recebido em 02/03/12; revisado em 02/03/12; aceito em 27/03/12.

Referências

1. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JC, Araújo CG, et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):493-501.
2. Zulficar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1181-5.
3. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31.
4. Mäkitallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):250-5.
5. Heitmann A, Huebner T, Schroeder R, Perz S, Voss A. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Med Biol Eng Comput.* 2011;49(1):41-50.

Carta-resposta

Prezado Editor,

Foi com satisfação que observamos o interesse despertado pelo nosso artigo recém-publicado¹ e agradecemos pela oportunidade de responder às colocações enviadas ao editor. Gostaríamos de ressaltar que essa temática é alvo de investigação pelo nosso grupo de pesquisa há mais de duas décadas² e, particularmente, com publicações nos *Arq*

Bras Cardiol, além de não possuir um consenso perante a comunidade científica (mais de 10 mil evidências no MedLine). Primeiro, é importante enfatizar que a seleção de grupos com diferentes condições clínicas e faixas etárias foi proposital, objetivando selecionar indivíduos com distinta função vagal cardíaca. Tal seleção foi acertada, visto que as diferenças nas características dos grupos refletiram maior modulação vagal cardíaca (MVC) no grupo saudável em comparação com o grupo com coronariopatia, nos três métodos estudados [Variabilidade da Frequência Cardíaca

Carta ao Editor

(VFC), Arritmia Sinusal Respiratória (ASR) e Teste de Exercício de 4 segundos (T4s)].

Entretanto, verificamos pela análise do tamanho do efeito e de curvas ROC que os métodos ASR e T4s foram mais precisos para discriminar a MVC entre indivíduos saudáveis e pacientes com coronariopatia quando comparado à VFC. Nesse contexto, é improvável que o uso de betabloqueadores tenha influenciado apenas os resultados obtidos pela VFC. Há evidências consistentes que betabloqueadores aumentam a MVC, tanto por efeito direto no sistema nervoso central³, como por efeito periférico, devido à redução da frequência cardíaca, que aumenta a probabilidade da acetilcolina agir sobre a despolarização diastólica lenta das células do nodo sinoatrial⁴, e devido à redução da inibição pré-sináptica da liberação de acetilcolina mediada pela atividade simpática⁵.

Sendo assim, é possível que o aumento da MVC mediado por betabloqueadores influenciou os três métodos investigados no estudo e não apenas a VFC, diminuindo a diferença na função vagal cardíaca entre os grupos. Cabe ainda destacar que a avaliação dos pacientes sob o uso de medicamentos aumentou a validade externa dos resultados, assim como a aplicabilidade do estudo, visto que esta é uma situação similar à encontrada na prática clínica. Por fim, os intervalos RR foram

registrados durante 10 minutos em um ambiente calmo, com os indivíduos na posição supina e com frequência respiratória controlada, considerando que nessas condições os resultados da VFC são mais dependentes da MVC, incluindo a variável DPNN (desvio padrão dos intervalos RR normais), e não de variáveis intervenientes⁶, gerando, dessa forma, resultados mais reprodutíveis⁶. Diferentemente, em registros de longa duração, existe uma influência de variáveis não autonômicas sobre os resultados da VFC (ex.: variações de temperatura, variações hormonais), dificultando a interpretação da contribuição autonômica.

Atenciosamente,

Vagner Clayton de Paiva
Kelen Rabelo Santana
Bruno Moreira Silva
Plínio Santos Ramos
Júlio César Moraes Lovisi
Claudio Gil Soares de Araújo
Djalma Rabelo Ricardo

Referências

1. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JC, Araújo CG, et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):493-501.
2. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Autonomic cardiovascular tests: a critical review. II. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(2):151-8.
3. Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M, Ross HF, Littler WA, Cooté JH, et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci (Lond).* 1999;97(5):585-93.
4. Martin PJ, Levy JR, Wexberg S, Levy MN. Phasic effects of repetitive vagal stimulation on atrial contraction. *Circ Res.* 1983;52(6):657-63.
5. Potter EK. Prolonged non-adrenergic inhibition of cardiac vagal action following sympathetic stimulation: neuromodulation by neuropeptide Y? *Neurosci Lett.* 1985;54(2-3):117-21.
6. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103(3):238-47.

Letter to the Editor



Comparison of Assessment Methods of Cardiac Vagal Modulation

Marcos Antonio Almeida Santos^{1,2}, Antonio Carlos Sobral Sousa^{1,2}

Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS¹, Aracaju, SE; Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas², Aracaju, SE – Brazil

The theme “heart rate variability” (HRV) deserves to be continually studied by the scientific community, being one of our research lines. Regarding the article published in volume 97 (6), “Comparison of assessment methods of cardiac vagal modulation¹”, the following is worth noting: A) the samples were very different: older patients with coronary heart disease on beta-blockers versus healthy youngsters not treated with beta-blockade. Although the aim was to compare patients with coronary heart disease and healthy individuals, would the considerable age difference between

groups (approximately 40 years) not act as a confounding variable in the HRV values²? B) the use of beta-blockers was observed in 100% of the patients with coronary heart disease, as expected, considering the current guidelines, and in 0% of the healthy group. Autonomic modulation depends on a complex regulatory mechanism involving interaction between the sympathetic and parasympathetic pathways^{3,4}. However, after beta-blockade, the “modulatory” behavior of the vagus nerve is no longer spontaneous. Thus, would avoiding beta-blockers not provide more accurate results? C) time domain variables tend to be more precise in long-lasting registries⁵. D) Of the variables selected to measure “vagal action”, would SDNN (standard deviation of normal RR intervals) not be better for studying the sympathetic nervous system? Finally, we congratulate the authors and thank the opportunity to shed some light into those questions.

Keywords:

Heart rate; assessment; autonomic nervous system.

Mailing Address: Marcos Antonio Almeida Santos •
Rua Dep. Clóvis Rollemberg, 598, Atalaia. Postal Code 49037-120, Aracaju, SE - Brazil
E-mail: maasantos@cardiol.br, marcosa2003@iuninet.com.br
Manuscript received March 2, 2012; manuscript revised March 2, 2012; accepted March 12, 2012.

References

1. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JC, Araújo CG, et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):493-501.
2. Zulficar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1181-5.
3. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31.
4. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):250-5.
5. Heitmann A, Huebner T, Schroeder R, Perz S, Voss A. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Med Biol Eng Comput.* 2011;49(1):41-50.

Response letter

Dear Editor,

The interest in our recently published article¹ brought us great satisfaction. We appreciate the opportunity to respond to the editor's considerations. It is worth emphasizing that our research group has been investigating that theme for over two decades², with publications on the *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, and that the scientific community has not reached a consensus yet (over 10 thousand publications on MedLine). First, it is worth noting that the selection of

groups with different clinical conditions and age brackets was intentional, aiming at selecting individuals with distinct cardiac vagal function. That selection was correct, because the differences in the characteristics of the groups reflect a greater cardiac vagal modulation (CVM) in the healthy group as compared with that in the group of patients with coronary heart disease with the three methods studied [Heart Rate Variability (HRV), Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) and Four-second Exercise Test (4sET)].

However, by analyzing the effect size and ROC curves, we observed that the RSA and 4sET methods, as compared with the HRV, were more precise to discriminate CVM among

Letter to the Editor

healthy individuals and patients with coronary heart disease. In that context, it is unlikely that the use of beta-blockers has influenced only the results obtained with the HRV. There is consistent evidence that beta-blockers increase CVM through both a direct effect on the central nervous system³ and a peripheral effect, due to a reduction in heart rate, which increases the probability that acetylcholine acts on the slow diastolic depolarization of sinoatrial node cells⁴, and due to a reduction in the pre-synaptic inhibition of the release of acetylcholine mediated by sympathetic activity⁵.

Thus, the beta-blocker-mediated increase in CVM is likely to have influenced the three methods assessed in the study and not only HRV, reducing the difference in the cardiac vagal function between the groups. It is worth noting that the assessment of patients on medications has increased not only the external validity of the results but the study applicability as well, since it is a similar situation to that found in clinical practice. Finally, the RR intervals were registered for ten minutes in a calm environment, with the individuals in the supine position and with controlled respiratory frequency.

In such conditions, the HRV results are more dependent on CVM, including the SDNN variable (standard deviation of normal RR intervals), and not on intervening variables⁶, thus generating more reproducible results⁶. Differently, on long-lasting registries, there is an influence of non-autonomic variables on the HRV results (ex.: temperature variations, hormonal variations), hindering the interpretation of the autonomic contribution.

Sincerely,

Vagner Clayton de Paiva
Kelen Rabelo Santana
Bruno Moreira Silva
Plínio Santos Ramos
Júlio César Moraes Lovisi
Claudio Gil Soares de Araújo
Djalma Rabelo Ricardo

References

1. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JC, Araújo CG, et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):493-501.
2. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Autonomic cardiovascular tests: a critical review. II. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59(2):151-8.
3. Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M, Ross HF, Littler WA, Coote JH, et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci (Lond).* 1999;97(5):585-93.
4. Martin PJ, Levy JR, Wexberg S, Levy MN. Phasic effects of repetitive vagal stimulation on atrial contraction. *Circ Res.* 1983;52(6):657-63.
5. Potter EK. Prolonged non-adrenergic inhibition of cardiac vagal action following sympathetic stimulation: neuromodulation by neuropeptide Y? *Neurosci Lett.* 1985;54(2-3):117-21.
6. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103(3):238-47.

APÊNDICE C – VALOR PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ANÁLISE DO REGISTRO SOLAR. RESUMO DE TRABALHO PREMIADO

Resumo dos Trabalhos Premiados

TRABALHOS PREMIADOS NO XI CONGRESSO SERGIPANO DE CARDIOLOGIA

1º Lugar

Impacto do sistema de saúde na mortalidade aos 30 dias após angioplastia primária em Sergipe

Eduardo José Pereira Ferreira, José Augusto Soares Barreto Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Ana Terra Fonseca Barreto, Lawrence Andrade Araujo, Aelson Fonseca Costa, Acelino de Oliveira Souza Júnior, Enaldo Vieira de Melo e Joselina Luzia Menezes Oliveira

Clínica e Hospital São Lucas, Aracaju, SE, Brasil - Fundação de Beneficência

Hospital de Cirurgia- Angiocor, Aracaju, SE, Brasil - Hospital do Coração, Aracaju, SE, Brasil.

Fundamentos: A intervenção coronária percutânea (ICP) primária é a terapia de reperfusão mais eficaz no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAM CSST). Contudo, os desfechos clínicos da ICP são influenciados por fatores relacionados ao paciente, desempenho do centro de intervenção e responsividade do sistema de saúde. **Objetivo:** Comparar as características clínicas e mortalidade aos 30 dias de pacientes com IAM CSST e submetidos à ICP nas primeiras 24 horas do evento, entre usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e da rede privada. **Métodos:** Estudo observacional com inclusão consecutiva de pacientes com IAM CSST submetidos à ICP e estratificados conforme o sistema de saúde. **Resultados:** De janeiro a dezembro de 2011, foram recrutados 179 pacientes, sendo 129 (72%) usuários do SUS e 50 (28%) pacientes privados. Os pacientes do SUS eram mais jovens e tabagistas enquanto os pacientes privados apresentavam maior frequência de dislipidemia e Doença multiarterial (tabela). No SUS, observou-se maior retardo na chegada ao hospital de referência ($14,4 \pm 7,8$ horas vs. $9,9 \pm 7,8$ horas, $p=0,001$) e incremento de 6% na mortalidade aos 30 dias após ICP (12,2% vs. 6,2%, $p=0,25$). Na análise multivariada, o tratamento pelo SUS, Syntax Score e classe Killip-Kimball > 1 foram os fatores independentes associados à mortalidade. **Conclusões:** Em Sergipe, usuários do SUS submetidos à ICP primária chegaram mais tardiamente ao hospital de referência e apresentaram maior mortalidade aos 30 dias. Esses achados sugerem expressiva disparidade nos resultados da ICP primária entre pacientes privados e da rede pública de saúde.

	SUS (n= 129)	PRIVADO (n=50)	p
Idade (anos)	60 ± 12,6	64 ± 10,8	0,04
Mulheres (%)	39 (30,2)	18 (36)	0,45
HAS, n (%)	87 (67,4)	33 (66)	0,95
Diabetes, n (%)	26 (21,3)	14 (31,1)	0,18
Tabagismo, n (%)	88 (68,2)	16 (32)	< 0,0001
Dislipidemia, n (%)	46 (39,7)	27 (60)	0,02
Doença multiarterial, n (%)	32 (24,8)	22 (44,0)	0,01
Killip > 1 , n (%)	18 (15,9)	8 (17,4)	0,9
ICP com stent, n (%)	121 (93,8)	47 (94)	0,96
Stent farmacológico, n (%)	4 (3,1)	20 (40)	< 0,0001
Sucesso angiográfico, n (%)	117 (91,4)	44 (88,0)	0,48

2º Lugar

Supra de aVR: Preditor independente de isquemia na Cintilografia Miocárdica?

Marcos Frederico de Holanda Cavalcante, Luiz André Silva Almeida, Marcelo César Garcia Carneiro, Rodrigo Rodrigues Batista, Alan C. Cotrado, Jader Cunha de Azevedo e Claudio Tinoco Mesquita

Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fundamentos: A derivação eletrocardiográfica aVR tem sido negligenciada na análise dos traçados de teste ergométrico. Recentemente alguns estudos sugerem a associação do supradesnivelamento do segmento ST em aVR (SAVR) com isquemia miocárdica extensa. Dados objetivos de estudos com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) podem ajudar na avaliação do significado deste achado. **Objetivo:** Avaliar a associação entre SAVR e isquemia miocárdica em pacientes submetidos à CPM. **Pacientes e Métodos:** Pacientes e Métodos: Foram selecionados 250 pacientes consecutivos que realizaram CPM com estresse físico em um hospital cardiológico de referência (59 ± 11 anos; 180 homens). O traçado do teste ergométrico foi analisado de modo cego para presença de isquemia na CPM. Foi considerado significativo SAVR de pelo menos 1 mm.A presença de infradesnivelamento significativo do segmento

Resumo dos Trabalhos Premiados

ST (IST) foi caracterizada de acordo com os critérios da **III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico para interpretação de isquemia**. O supradesnivelamento significativo do segmento ST na derivação V1(SV1) foi considerada como tendo pelo menos 01 mm de elevação na avaliação do ECG de esforço. A presença de isquemia na CPM foi correlacionada com variáveis clínicas, demográficas e ECG. Regressão logística foi empregada para definir preditores independentes. O nível de significância foi de 5%. **Resultados:** A análise univariada demonstrou associação significativa de isquemia na CPM com as seguintes variáveis: sexo masculino, diabetes mellitus, IAM prévio, cirurgia de revascularização prévia, angioplastia prévia e SAVR ($p < 0,05$ para todas as variáveis). A presença de IST e SV1 não teve associação significativa com a presença de isquemia em nosso estudo. Apenas IAM prévio (IC 95% OR: 1,9-11,3; $p = 0,001$); cirurgia de revascularização prévia (IC 95% OR: 2,2-11,2 ; $p = 0,0001$) ; angioplastia prévia (IC 95% OR: 1,0-4,8 ; $p=0,03$) e SAVR (IC 95% OR: 1,00-4,4; $p = 0,05$) foram consideradas preditoras independentes da presença de isquemia na CPM. **Conclusão:** Nossos achados sugerem que a derivação aVR deva fazer parte da análise do ECG de esforço de modo rotineiro, pois está associada, de modo independente, à isquemia miocárdica.

meio, o IVAE como preditor de eventos extra-hospitalares em pacientes com SCA, seguidos durante um ano. **Métodos:** Coorte prospectiva de 171 pacientes admitidos em hospital de referência cardiológica, com diagnóstico de SCA e com IVAE calculado, mediante ecocardiografia, dentro de 48 horas após evento índice. Portadores de IVAE normal (≤ 32 ml/m²) e de IVAE aumentado (> 32 ml/m²) foram comparados quanto às características clínicas e ecocardiográficas, evolução intra e extra-hospitalar e ocorrência, em até 365 dias, de eventos cardíacos maiores (ECM): acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e óbito. **Resultados:** Ocorreu associação entre IVAE > 32 ml/m² em 78 pacientes (45%), que tiveram maior idade, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, história de IAM e angioplastia prévia, assim como menor clearance de creatinina e fração de ejeção quando comparados com pacientes portadores de IVAE normais. Na evolução hospitalar, o edema agudo de pulmão foi mais frequente em pacientes com IVAE > 32 ml/m² (14,1% vs. 4,3%, $p = 0,024$). Após a alta hospitalar, a ocorrência do desfecho composto (AVE, IAM ou óbito) foi significativamente ($p=0,001$) superior no grupo com IVAE aumentado (26%) quando comparado ao grupo de IVAE normais (7%), (RR = 3,46 e IC 95% 1,54-7,73 vs. 0,80 e IC 0,69-0,92). **Conclusão:** Também em nosso meio, o aumento do IVAE constitui um importante preditor de ECM em um ano de seguimento.

3º Lugar Valor Prognóstico do Índice de Volume Atrial Esquerdo em Síndrome Coronariana Aguda: Análise do Registro Solar

Jose Alves Secundo Junior, Marcos Antonio Almeida Santos, Gustavo Baptista de Almeida Faro, Camile Bittencourt Soares, Allysson Matos Porto Silva, Paulo Fernando Carvalho Secundo, Caio Barreto Anunciação, Nayanne Macieira Ramos, Joselina Luzia Menezes Oliveira e Antonio Carlos Sobral Sousa

Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, BRASIL - Hospital São Lucas, Aracaju, SE, Brasil.

Fundamentos: Tem sido demonstrado que portadores de síndrome coronariana aguda (SCA) com aumento do índice de volume atrial esquerdo (IVAE) apresentam piores prognósticos em longo prazo. Todavia, há carência de estudos nacionais ratificando esta predição. **Objetivos:** Avaliar, em nosso

Multiprofissional 1º Lugar Avaliação do Efeito da Intervenção Farmacêutica no Controle da Glicemia de Pacientes Ambulatoriais Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2

Mendonça, J.M.D.¹; Boaventura, T.C.²; Lyra Jr., D.P.^{2,3}; Barreto Filho, J.A.S.; Sousa, A.C.S.^{1,4}

Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas, Aracaju (SE)¹; Fundação Estadual de Saúde de Aracaju (Funesa), Aracaju(SE)²; Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe/ São Cristóvão (SE)³; Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe/ Aracaju (SE)⁴.

Introdução: As doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 52% das mortes dos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A prevenção destas

Resumo dos Trabalhos Premiados

complicações crônicas depende muito do adequado controle da glicemia e a hemoglobina glicada (A1c) como prognóstico no controle glicêmico em pacientes com Diabetes.

Metodologia: Foi realizado um estudo longitudinal com intervenção no período de maio de 2011 a fevereiro de 2012, em ambulatório privado de endocrinologia com 100 voluntários para avaliar o efeito da intervenção farmacêutica no controle glicêmico ambulatorial de portadores de DM2 no município de Aracaju (SE). Para tanto, foi realizado em quatro etapas: 1ª etapa - Seleção de pacientes por meio de uma amostra não aleatória, por conveniência e realizada de forma consecutiva. 2ª etapa- Primeira consulta farmacêutica; 2.1- Intervenção Farmacêutica; 3ª etapa- Segunda consulta farmacêutica após três meses; 4ª etapa- Avaliação dos resultados por meio da comparação dos resultados de antes e depois das intervenções farmacêuticas. **Resultados:** Participaram deste estudo uma farmacêutica e uma acadêmica de farmácia. Na 1ª etapa foram selecionados os pacientes portadores de DM2, já pré-diagnosticados, ambos os gêneros, acima de 40 anos de idade e que as dosagens de glicemia de jejum e de A1c

verificadas pelo mesmo método e laboratório. Na 2ª etapa, foram obtidos dados socioeconômicos e demográficos, comorbidades, farmacoterapêuticos, clínicos e hábitos de vida dos pacientes por meio da aplicação de questionários; Em seguida, foram realizadas as seguintes orientações por meio de uma cartilha adaptada: 1) hábitos saudáveis de vida; 2) importância dos fatores de riscos cardiovasculares; 3) orientação sobre medicamentos; 4) tabela de horário. Na 3ª etapa, foram obtidos novos dados farmacoterapêuticos, clínicos e hábitos de vida dos pacientes. Na 4ª etapa, foi verificada redução significativa dos níveis de A1c, glicemia de jejum e aumento na prática da atividade física, no conhecimento sobre hábitos alimentares saudáveis, além de apresentarem melhora na adesão farmacoterapêutica.

Conclusões: Os resultados da intervenção farmacêutica promoveu efeito positivo no controle glicêmico dos portadores de DM2 por meio da otimização do tratamento medicamentoso e incentivo a mudanças no estilo de vida. Nesta perspectiva, as intervenções do farmacêutico em uma equipe multiprofissional possibilitaram a obtenção de benefícios no atendimento de pacientes com Diabetes.

APÊNDICE D – ARTIGO 4 (ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO): ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO E PREDIÇÃO DE EVENTOS EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REGISTRO SOLAR (LEFT ATRIAL VOLUME INDEX AND PREDICTION OF EVENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME: SOLAR REGISTRY)

ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO E PREDIÇÃO DE EVENTOS EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REGISTRO SOLAR

Título reduzido: Volume atrial esquerdo prediz eventos em SCA

LEFT ATRIAL VOLUME INDEX AND PREDICTION OF EVENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME: SOLAR REGISTRY

José Alves Secundo Júnior¹, Marcos Antonio Almeida Santos³, Gustavo Baptista de Almeida Faro¹, Camile Bittencourt Soares¹, Allysson Matos Porto Silva¹, Paulo Fernando Carvalho Secundo¹, Nyanne Macieira Ramos², Joselina Luzia Menezes Oliveira⁴, José Augusto Soares Barreto Filho⁴, Antônio Carlos Sobral Sousa⁵.

¹ Graduado em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Brasil.

² Graduando em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Brasil.

³ Coordenador do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas (Aracaju – SE). Doutorando em Ciências da Saúde pelo Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Brasil.

⁴ Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Brasil.

⁵ Professor Associado do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Brasil. Coordenador do Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas (Aracaju – SE).

Conflito de interesses: nada a declarar / Fonte financiadora: Não houve.

RESUMO

Fundamento: Portadores de síndrome coronariana aguda (SCA) com aumento do índice de volume atrial esquerdo (IVAE) apresentam pior prognóstico em longo prazo segundo alguns estudos internacionais. Todavia, há carência de estudos nacionais ratificando esta predição.

Objetivo: Avaliar, em nosso meio, o IVAE como preditor de evento cardíaco maior (ECM) em seguimento tardio de pacientes com SCA.

Métodos: Coorte prospectiva de 171 pacientes com diagnóstico de SCA e com IVAE calculado dentro de 48 horas após evento índice. Portadores de IVAE normal (≤ 32 ml/m²) e de IVAE aumentado (> 32 ml/m²) foram comparados quanto às características clínicas e ecocardiográficas, evolução intra e extra-hospitalar e ocorrência, em até 365 dias, de ECM.

Resultados: 78 pacientes (45%) apresentaram IVAE > 32 ml/m². Ocorreu associação entre IVAE aumentado e maior idade, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, história de IAM e angioplastia prévia, assim como menor clearance de creatinina e fração de ejeção. Na evolução hospitalar, o edema agudo de pulmão foi mais frequente em pacientes com IVAE aumentado (14,1% vs. 4,3%, $p = 0,024$). Após a alta hospitalar, a ocorrência do desfecho composto para ECM foi significativamente superior ($p=0,001$) no grupo com IVAE aumentado (26%) quando comparado ao grupo de IVAE normal (7%). RR (IC 95%) = 3,46 (1,54-7,73) vs. 0,80 (0,69-0,92). Na regressão de Cox, IVAE alterado aumentou probabilidade de ECM (HR = 3,08; IC 95% = 1,28 – 7,40; $p = 0,012$).

Conclusão: Em nosso meio, o aumento do IVAE é importante preditor de ECM em um ano de seguimento.

Palavras-chave: síndrome coronariana aguda, índice do volume atrial esquerdo, desfecho cardiovascular.

ABSTRACT

Background: According to a few international studies, patients with acute coronary syndrome (ACS) with increased left atrial volume index (LAVI) have worse long-term prognosis. However, national studies confirming this prediction are still lacking.

Objective: To evaluate the LAVI, in our environment, as a predictor of major cardiac event (MCE) within 365 days of follow-up of patients with ACS.

Methods: A prospective cohort of 171 patients diagnosed with ACS had the LAVI calculated within 48 hours after in-hospital admission. Two groups were categorized according to the LAVI: normal (≤ 32 ml / m²) and increased LAVI (> 32 ml/m²). Both arms were followed for MCE over 365 days.

Results: 78 patients (45%) had LAVI > 32 ml/m². There was association between increased LAVI and higher age, body mass index, hypertension, history of myocardial infarction and previous angioplasty, as well as with lower creatinine clearance and ejection fraction. During hospital stay, acute pulmonary edema was more frequent in patients with increased LAVI (14.1% vs. 4.3%, $p = 0.024$). After discharge, occurrence of the composite outcome for MCE was higher ($p = 0.001$) in the group with increased LAVI (26%) compared to normal LAVI group (7%). RR (95% CI) = 3.46 (1.54 to 7.73) vs. 0.80 (0.69 to 0.92). After Cox regression, LAVI independently increased probability of MCE (HR = 3.08, 95% CI = 1.28 to 7.40, $p = 0.012$).

Conclusion: Also in Brazil, increased LAVI is an important predictor of long-term MCE.

Keywords: acute coronary syndrome, left atrial volume index, cardiovascular outcome.

INTRODUÇÃO

As síndromes coronarianas agudas (SCA) são resultantes do desequilíbrio abrupto entre oferta e consumo de oxigênio, causado pela alteração do fluxo sanguíneo no miocárdio¹. Isso leva a uma variedade de estados isquêmicos que englobam a angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM)². Dentre os mecanismos responsáveis estão os elementos de trombose e vasoconstrição superpostos a lesões ateroscleróticas, base de todo processo³⁻⁴.

A ecocardiografia se constitui em ferramenta útil no diagnóstico diferencial e na estratificação de risco de portadores de SCA, fornecendo dados referentes às funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE)^{5,6}.

Durante o período diastólico, o átrio esquerdo (AE) está diretamente exposto a pressões do VE, através da valva mitral aberta⁷. Alterações no relaxamento e na complacência do VE promovem elevação da pressão diastólica final e, conseqüentemente, elevação da pressão no AE, levando a sua dilatação⁸⁻⁹.

O tamanho do AE é em um parâmetro estável que reflete a duração e a severidade da disfunção lusitropica^{8,10}. Além disso, o volume atrial esquerdo (VAE) proporciona melhor avaliação da disfunção ventricular, por não se modificar com variações agudas de pré-carga

¹¹⁻¹². O VAE normalizado para a superfície corporal (IVAE) é o índice que melhor indica o verdadeiro tamanho dessa câmara e seu valor normal até 32 ml/m^{2,8}.

Vários estudos clínicos têm atestado a utilidade do VAE no prognóstico de diversas patologias¹⁴⁻²¹. Há 10 anos, mostrou-se pela primeira vez a importância do VAE como preditor de sobrevivência após IAM. Nesse estudo retrospectivo com 314 pacientes, o IVAE > 32 ml/ m² foi um poderoso preditor independente de mortalidade por todas as causas durante um seguimento médio de 15 meses¹⁴. Recentes estudos corroboram essa tese e ainda ampliam seu valor prognóstico para outras patologias^{17,22-24}.

A despeito desses estudos internacionais, nacionalmente não logramos identificar trabalhos publicados acerca dessa questão específica. Com efeito, nem sempre os achados são reprodutíveis, se mudarmos o contexto sócio-demográfico. Portanto, o objetivo principal deste estudo é avaliar o eventual papel do IVAE como preditor de eventos tardios em pacientes com SCA, acompanhados durante o período de um ano em hospital de referência cardiológica.

MÉTODOS

População do Estudo. Trata-se de uma coorte prospectiva do “Registro SOLAR” (São Lucas Registro de Síndrome Coronariana Aguda), realizada no Hospital São Lucas, considerado referência cardiológica em Sergipe, Brasil e possuidor de Acreditação nível três (IQG - Instituto Qualisa de Gestão).

Durante período de maio de 2008 a abril de 2012, foram selecionados sujeitos de ambos os gêneros que deram entrada na unidade de dor torácica (UDT), com quadro de SCA internados para investigação e tratamento no referido hospital. Obteve-se amostra de forma não aleatória, por conveniência e realizada de forma consecutiva.

Critérios de Inclusão e Exclusão. No período analisado, 519 pacientes apresentaram quadro de angina instável ou infarto agudo do miocárdio (IAM), este último subdividido em IAM com supradesnivelamento de ST e IAM sem supradesnivelamento de ST. A categorização em três grupos foi definida mediante história clínica (sintomas consistentes de isquemia aguda) ou aumento seriado nos marcadores de necrose cardíaca (em caso de IAM), acrescidos de pelo menos um dos seguintes exames: eletrocardiograma, ecodoplercardiograma transtorácico e cinecoronariografia²⁵. Da população inicial, apenas 171 tiveram o IVAE medido por ecocardiograma e foram incluídos no estudo. Os demais

pacientes foram excluídos por não apresentar tal medida, ou por apresentar malignidade ou valvopatia grave.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à ecodopplercardiografia transtorácica de repouso dentro das primeiras 48 horas da admissão hospitalar. O método de Simpson foi utilizado para obtenção do IVAE e os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com valor do IVAE: grupo com IVAE ≤ 32 ml/m², considerado normal, e grupo com IVAE > 32 ml/m², considerado aumentado²⁶.

Materiais. Para determinar o perfil clínico e laboratorial e a evolução intra-hospitalar dos pacientes com SCA, foi realizada uma avaliação padronizada, administrada pelo pesquisador, corroborada com os dados do prontuário médico. Os grupos foram comparados quanto aos seguintes parâmetros: a) características clínicas basais; b) clearance de creatinina na admissão, c) comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, dislipidemia, doença cardiovascular prévia, etc., d) diagnóstico; e) dados ecocardiográficos; f) tratamento na fase aguda (se clínico isolado, angioplastia ou revascularização miocárdica) e g) evolução intra-hospitalar quanto ao surgimento de evento cardíaco (edema agudo de pulmão, fibrilação atrial, choque, reinfarto, parada cardiorrespiratória ou óbito).

Foram definidos como tabagistas os pacientes que informaram ter o hábito de fumar, e como ex-tabagistas os que haviam suspenso o cigarro há, pelo menos, um ano no momento da análise. Foram classificados como diabéticos os que tinham o diagnóstico prévio da doença e/ou estavam em uso de hipoglicemiantes ou aqueles que, em exames durante a internação, apresentassem níveis de glicemia de jejum > 126 mg/dl. HAS foi considerada naqueles que tinham esse diagnóstico previamente à internação e/ou faziam uso de drogas anti-hipertensivas ou que apresentassem pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Dislipidemia foi determinada pela presença de níveis séricos elevados de LDL-C e/ou níveis séricos baixos de HDL-C e/ou aumento sérico de triglicérides (LDL-C > 130 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl e TG > 150 mg/dl). Excesso de peso foi considerado nos pacientes com IMC > 25 kg/m²²⁷. Função renal foi estimada através da taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft & Gault: $(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso corporal (kg)} / 72 \times \text{creatinina (mg/dL)}$, corrigida por um fator de 0,85 para mulheres²⁸⁻³⁰.

Edema agudo de pulmão foi definido como a presença de sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda, manifestação de dispneia, sinais de hipóxia e fluido nos pulmões (isto é, ausculta pulmonar revelando estertores e radiografia de tórax evidenciando infiltrados pulmonares bilaterais consistentes com congestão)³¹. AVE foi definido como o

desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função cerebral que duram mais de 24 horas sem outra causa aparente que não origem vascular³². Reinfarto foi baseado em sintomas isquêmicos, novas alterações eletrocardiográficas e/ou subsequente elevação marcador de necrose cardíaca após diminuição³³. Choque cardiogênico foi definido na presença de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou 30 mmHg abaixo do valor basal), evidências de hipoperfusão tissular, tais como oligúria, cianose, extremidades frias e alteração nos níveis da consciência, pressão capilar pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco < 1,8 l/min/m², índice de resistência vascular sistêmica > 2000 dina/5/cm⁵/m² e aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio > 5,5 ml/dl³⁴⁻³⁵.

Seguimento. Os pacientes com SCA admitidos no estudo foram seguidos até 365 dias da admissão hospitalar, por meio de investigação de prontuário ou contato telefônico com paciente ou familiar próximo. Os indivíduos foram investigados após a alta hospitalar para verificar o aparecimento de evento cardíaco maior como AVE, IAM ou óbito por qualquer causa. Para a realização da análise estatística, foram considerados apenas eventos ocorridos após alta hospitalar, valorizando aquele que ocorreu primeiro.

Análise de Dados. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP). Foram aplicados os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade amostral. Em seguida, utilizou-se o teste T de Student ou o teste de Mann-Whitney para grupos independentes, de acordo com padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, utilizou-se frequência absoluta e percentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando mais adequado.

A análise da sobrevida foi realizada por intermédio da curva de Kaplan-Meier e as diferenças entre os dois grupos foram quantificadas pelo teste de log-rank. Para avaliar eventual influencia de eventos intra-hospitalares, realizou-se uma “landmark analysis” excluindo esse período. Calculou-se, também, o risco relativo (RR) para o desfecho composto extra-hospitalar com tempo máximo de seguimento igual a um ano.

Realizou-se uma regressão de Cox pelo método de Breslow com ajustes para as variáveis: idade, sexo, tipo de SCA, diabetes mellitus, dislipidemia, HAS, fração de ejeção e IVAE. Foram apresentados os valores de hazard ratio, acompanhados do intervalo de confiança de 95%. Os pressupostos de proporcionalidade dos hazard foram testados mediante o cálculo dos resíduos de Schonfeld e análise dos coeficientes.

Para realizar os cálculos estatísticos, recorreu-se ao software Stata, versão 13.0, sendo considerado como significância estatística para todos os testes um $p < 0,05$, bicaudal.

Aspectos éticos. A aplicação do questionário aos pacientes foi realizada mediante esclarecimento quanto ao objetivo do estudo e assinatura do termo de consentimento. Esse estudo é parte integrante do “Registro SOLAR”, que já obteve validação do comitê de ética local.

RESULTADOS

Características basais da população do estudo. Durante o período analisado, 171 pacientes, com idade média 66 ± 13 anos, sendo 73 mulheres, foram incluídos no estudo. O IVAE foi > 32 ml/m² em 78 pacientes (45%). Comparando-se com indivíduos com IVAE ≤ 32 ml/m², eles eram mais idosos, tiveram maior IMC e maior prevalência de HAS, história de IAM e angioplastia prévia. Além disso, apresentaram menor clearance de creatinina estimado. Não houve diferença significativa para gênero, história de tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, AVE prévio, revascularização miocárdica prévia e tipo de SCA na admissão hospitalar (tabela 1).

Características Ecocardiográficas. O IVAE > 32 ml/m² se associa, de forma significativa, com a fração de ejeção do VE mais baixa (0,56 vs. 0,61; $p = 0,021$) e, também, a padrão mais grave de disfunção diastólica pelo fluxo mitral, como o restritivo ($p = 0,004$). Verificou-se, todavia, maior frequência de disfunção diastólica leve no grupo com IVAE normal. A presença de marcapasso artificial foi o principal responsável pela ocorrência de padrão indeterminado na amostra (tabela 2).

Tratamento e evolução hospitalar. Os grupos não se diferenciam quanto à forma de tratamento (clínico isolado, intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica do miocárdio) utilizada. Quanto às complicações intra-hospitalares, o edema agudo de pulmão foi mais frequente em pacientes com IVAE > 32 ml/m² (11/78 [14,1%] vs. 4/93 [4,3%], $p = 0,024$). Não foi constatado diferença quanto à ocorrência de fibrilação atrial, choque, reinfarto, parada cardiorrespiratória e óbito (tabela 3).

Seguimento populacional. Durante o período de seguimento extra-hospitalar até 365 dias do evento índice, a ocorrência do primeiro evento cardíaco maior foi superior em portadores de IVAE > 32 ml/m². Foram contabilizados nesse grupo, respectivamente, AVE, IAM e óbito em 10, 8 e 2 pacientes. Já no grupo com IVAE normal observou-se, apenas, AVE, IAM e óbito em 1, 5 e 1 pacientes, respectivamente. Portanto, a comparação entre os grupos quanto aos desfechos compostos extra-hospitalar, mediante o teste de log-rank,

evidencia frequência significativamente maior naquele com IVAE alterado (20/76 [26%] vs. 7/92 [7%], $p = 0,001$), conforme apresentando na figura 1.

Ainda com relação ao desfecho composto, a análise da curva de Kaplan-Meier demonstrou, com clareza ($p < 0,001$ pelo teste de log-rank), que o grupo IVAE alterado sofre modificação desfavorável, decorridos 200 dias do evento índice. A maior ocorrência de AVE foi o principal responsável por este achado (figura 2).

Na figura 3, fica demonstrado o aumento do risco relativo para desfecho composto em 365 dias nos portadores de IVAE aumentado (RR = 3,459; IC 95% = 1,54-7,73), comparativamente ao grupo de pacientes com IVAE normal (RR = 0,798; IC 95% = 0,69-0,92).

Foram empregados diversos modelos de regressão de Cox, sempre com valores significativos de “ p ” para a variável IVAE. No modelo completo, incluindo 8 variáveis (tabela 4), o IVAE aumentou em mais de 200% a probabilidade de desfechos (HR = 3,08; IC 95% = 1,28 – 7,40; $p = 0,012$).

Foi realizada, também, uma “landmark analysis” associada à regressão de Cox ajustada para os mesmos preditores, desta vez com exclusão de desfechos intrahospitalares, obtendo-se resultados semelhantes. O teste de avaliação do pressuposto de proporcionalidade dos hazards para as covariáveis foi considerado satisfatório, com valores de $p > 0,05$ para todos os itens (valor de p para o teste global = 0,70). Igualmente, a plotagem dos resíduos de Schoenfeld, com curva horizontalizada, indicou elevado grau de adequação do modelo.

Na figura 4, a plotagem das curvas de Kaplan-Meier, quando comparadas com as curvas ajustadas pela regressão de Cox, são superponíveis, corroborando a capacidade preditora de desfechos do IVAE.

DISCUSSÃO

Este estudo prospectivo confirmou que o IVAE aumentado, obtido nas primeiras 48 horas da admissão de pacientes com SCA, é um importante preditor de ECM. Pacientes com IVAE > 32 ml/m² tiveram pior prognóstico na evolução intra-hospitalar. Além disso, tiveram mais evento cardíaco maior no seguimento até 365 dias, sendo importante a ocorrência de AVE.

Semelhante a esse estudo, Beinart e cols.¹⁵, analisaram, também de forma prospectiva, 395 pacientes e correlacionaram o IVAE aumentado e mortalidade, em seguimento de até 5 anos. Comparando características clínicas e história pregressa, pacientes com IVAE alterado apresentaram, significativamente, idade mais avançada, maior história de tabagismo, HAS e AVE. Já o presente estudo demonstrou, significativamente, maiores IMC, história de IAM e Angioplastia prévios, além de ratificar a presença de idade mais avançada e maior prevalência de HAS em pacientes com IVAE alterado. Todavia, em nenhum dos dois estudos foi possível diferenciar os grupos de IVAE normal e alterado quanto a forma de apresentação de SCA.

Corroborando com esta pesquisa, Beinart e cols.¹⁵, também não encontraram diferença significativa para tratamento hospitalar dos dois grupos. Com respeito a complicações durante internamento, o primeiro estudo evidencia maior frequência de insuficiência cardíaca congestiva nos portadores de IVAE aumentado. Na presente investigação não foi utilizado este desfecho em decorrência da dificuldade da padronização do método diagnóstico. Vale ressaltar, todavia, que o grupo de portadores de IVAE alterado apresentou, significativamente, maior frequência de EAP, refletindo, provavelmente, processos fisiopatológicos semelhantes.

Barnes e cols.³⁶ demonstraram a importância do VAE como preditor independente para primeiro AVE isquêmico e para morte, em indivíduos sem FA prévia. No presente estudo, na evolução extra-hospitalar, pacientes com IVAE alterado tiveram maior frequência de AVE, aparentemente não relacionada à presença de fibrilação atrial, já que esta ocorre igualmente nos dois grupos. O aumento do IVAE, traduzindo desmodelamento da arquitetura atrial, seguramente contribui para a formação do trombo, independente da arritmia supracitada.

Sobre as características ecocardiográficas, pacientes com IVAE alterado tiveram fração de ejeção mais baixa e disfunção diastólica mais grave em comparação ao IVAE

normal. Ratificando esses dados, o estudo de Moller e cols¹⁴ encontrou resultados semelhantes.

Tsang e cols²⁰ observaram que um aumento de 30% do VAE se acompanhava de incremento de 43% no risco de apresentar FA, numa população de idosos em início de investigação, com ritmo sinusal e sem doenças cardíacas significativas. No presente estudo, vale destacar que apesar de pacientes com IVAE > 32 ml/m² apresentarem maior frequência de FA na evolução hospitalar, não houve diferença significativa (6/78 [7%] vs. 2/93 [2%], p = 0,14).

Moller e cols¹⁴ mostraram pela primeira vez a importância do VAE como um preditor de sobrevivência após IAM. Nesse estudo, o IVAE > 32 ml/ m² foi um poderoso preditor independente de mortalidade por todas as causas durante um seguimento médio de 15 meses. De forma semelhante, embora sem significância, a mortalidade foi maior em paciente com IVAE alterado. Talvez por ser relativamente mais jovem (média de idade 66 vs. 70) e pelo curto seguimento, o presente estudo não mostrou diferença significativa. Recentemente, em uma coorte de 1886 pacientes americanos de origem africana, o tamanho do AE foi preditor de morte por todas as causas, após ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicional, hipertrofia do VE e baixa FE³⁷.

Quanto à evolução extra-hospitalar, a ocorrência de desfecho cardíacos maiores (AVE, IAM ou óbito) foi significativamente mais frequente nos portadores de IVAE > 32 ml/m². Em publicação recente, Gunasekaran e cols.³⁸, também, demonstraram que o IVAE aumentado (ponto de corte de 28 ml/m²) constitui fator de risco independente para evento cardíaco maior (com exclusão de mortalidade), decorridos 6 meses de SCA.

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para desfecho composto em 365 dias evidenciam discrepância significativa entre os grupos. Pelo cálculo do risco relativo, percebe-se que pertencer ao grupo IVAE > 32 ml/m², representa risco 3 vezes maior de ter evento. Ao contrário, pertencer ao grupo IVAE normal se constitui, discretamente, fator de proteção para eventos (figura 3). Beinart e cols.¹⁵, analisando IVAE > 32 ml/m² como preditor independente de mortalidade em 5 anos em pacientes com IAM, encontrou risco relativo de 2,05 (IC 95% 1,02-4,11; p=0,044).

Na análise univariada para predição de mortalidade, Moller e cols¹⁴ obtiveram risco aumentado em 500% na comparação entre IVAE aumentado e IVAE normal (HR = 6,1; IC 95% = 2,8 – 13,0; p <0,001). Posteriormente, Beinart e cols¹⁵. encontraram risco aumentado em quase 190% pela análise univariada para mortalidade em 5 anos em paciente com IVAE aumentado (HR = 2,78; IC 95% 1,63 – 4,72; p<0,001). De forma semelhante em nosso

estudo, a regressão de Cox incluindo 8 variáveis (tabela 4) demonstrou que o IVAE alterado aumentou em mais de 200% a probabilidade de desfechos (HR = 3,67; IC 95% = 1,45 – 9,26; $p = 0,006$).

Diversos recursos de análise de sensibilidade foram realizados para avaliar a adequação dos parâmetros. Igualmente, nosso modelo se revelou estatisticamente robusto e compatível com os pressupostos necessários a validação de análises de sobrevida.

Limitações. O estudo em foco apresenta algumas limitações. Os pacientes foram selecionados em um único centro, que não pertence ao sistema de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) para emergências cardiovasculares, o que indiretamente levou a um maior diferenciamento amostral em relação à população-alvo. Trata-se de uma amostragem não probabilística sob a forma de registro, de onde por sua vez extraiu-se apenas a parcela de indivíduos cujos valores de IVAE foram mensurados.

Há que se ponderar, também, que a quantidade de variáveis analisadas em relação ao tamanho da amostra pode ter reduzido o poder para a identificação de outros fatores. Entretanto, o baixo índice de perda de seguimento, 7 pacientes (7%) com IVAE normal e 8 pacientes (10%) com IVAE alterado, confere confiabilidade aos nossos resultados.

CONCLUSÃO

O IVAE elevado foi importante preditor de eventos cardíacos maiores no seguimento em longo prazo em nosso estudo. Por se tratar de um parâmetro facilmente obtido no exame de ecocardiograma e acrescentar informações importantes para prática clínica, a medida do IVAE deveria ser incorporada como rotina na avaliação de pacientes com suspeita ou diagnóstico de SCA.

TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com síndrome coronariana aguda de acordo com o índice de volume atrial esquerdo

	IVAE \leq 32ml/m ²	IVAE > 32 ml/m ²	P
	(n = 93)	(n = 78)	
Idade , anos (média \pm D. P.)	63 \pm 13	70 \pm 13	0,001 *
Sexo , feminino	35 (37,6)	38 (48,7)	0,14
IMC (kg/m ²)	26,8 \pm 4,2	28,5 \pm 5,4	<0,001 †
Clearance de Creatinina ‡	81 \pm 29	68 \pm 34	0,004 *
Comorbidades			
Tabagismo §	44 (47,8)	33 (42,3)	0,31
Diabetes Mellitus	34 (36,5)	38 (48,8)	0,15
Dislipidemia	60 (64,5)	59 (75,6)	0,11
HAS	63 (67,7)	68 (87,2)	0,003
IAM prévio	18 (19,4)	29 (37,2)	0,009
AVE prévio	8 (8,6)	9 (11,8)	0,48
Angioplastia prévia	20 (21,5)	34 (43,6)	0,002
RM Prévia	12 (12,9)	15 (19,2)	0,25
Tipo de SCA			0,26
AI	24 (25,8)	26 (33,3)	
IAMSST	46 (49,5)	40 (51,3)	
IAMCST	23 (24,7)	12 (15,4)	

Dados são mostrados em números (%) ou média e desvio padrão. IMC - índice de massa corpórea, em kg/m²; HAS - hipertensão arterial sistêmica; IAM - infarto agudo do miocárdio; AVE - acidente vascular encefálico; RM - revascularização miocárdica; AI - angina instável; IAMSST - infarto agudo do miocárdio sem supra ST; IAMCST - infarto agudo do miocárdio com supra ST; (*) Teste Mann-Whitney; (†) Teste T-Student; (‡) valor estimado com fórmula de Cockcroft & Gault e corrigido para índice de massa corpórea, em mL/min/1,73m²; (§) Tabagista ou ex-tabagista

Tabela 2. Características ecocardiográficas dos pacientes com síndrome coronariana aguda de acordo com o índice de volume do átrio esquerdo

	IVAE \leq 32ml/m ² (n = 93)	IVAE > 32 ml/m ² (n = 78)	P
Tamanho AE	3,6 \pm 0,3	4,2 \pm 0,5	<0,001*
FE †	0,61 \pm 0,1	0,56 \pm 0,1	0,021‡
Fluxo Mitral			0,004
Normal	2 (2,2)	5 (6,4)	
Déficit Relaxamento	63 (67,7)	37 (47,4)	
Pseudonormal	24 (25,8)	19 (24,4)	
Restritiva	2 (2,2)	11 (14,1)	
Indeterminada	2 (2,2) §	6 (7,6) //	

Dados são apresentados em números (%) ou média e desvio padrão. IVAE - índice de volume do átrio esquerdo; AE - átrio esquerdo; FE - fração de ejeção; (*) Teste T-Student; (†) houve perda de 1 dado no grupo IVAE >32 ml/m²; (‡) Teste Mann-Whitney; (§) sendo 1 por “análise prejudicada” e 1 por fibrilação atrial; (//) sendo 4 por marcapasso e 2 por “análise prejudicada”.

Tabela 3. Tratamento e evolução hospitalar dos pacientes com síndrome coronariana aguda de acordo com o índice de volume do átrio esquerdo

	IVAE \leq 32ml/m ² (n = 93)	IVAE > 32 ml/m ² (n = 78)	P
Tratamento Hospitalar			
Clinico isolado	42 (45,2)	40 (51,3)	0,42
Angioplastia	47 (50,5)	36 (46,2)	0,56
RM	4 (4,3)	2 (2,6)	0,68 *
Complicações			
EAP	4 (4,3)	11 (14,1)	0,024
Fibrilação atrial	2 (2,2)	6 (7,7)	0,14 *
Choque cardiogênico	1 (1,1)	4 (5,1)	0,17 *
Reinfarto	7 (7,5)	11 (14,1)	0,16
PCR	3 (3,2)	1 (1,3)	0,62 *
Óbito	1 (1,1)	2 (2,6)	0,59 *

Dados são mostrados em números (%) ou média e desvio padrão. RM - revascularização miocárdica; EAP - Edema Agudo de Pulmão; PCR - parada cardiorrespiratória; (*) Teste Exato de Fisher.

Tabela 4. Regressão ajustada de Cox pelo método de Breslow para o IVAE em síndrome coronariana aguda, com desfecho composto* em 365 dias

	HR	IC 95%	P
Idade	1,01	0,97 - 1,04	0,52
Sexo	0,87	0,38 - 1,99	0,74
Tipo de SCA †	1,39	0,79 - 2,47	0,26
DM	1,10	0,73 - 1,66	0,63
Dislipidemia	0,78	0,32 - 1,89	0,59
HAS	3,07	0,69 - 13,65	0,14
FE	0,74	0,04 - 15,37	0,85
IVAE	3,08	1,28 - 7,40	0,012

HR – hazard ratio; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; SCA – síndrome coronariana aguda; IVAE – índice de volume atrial esquerdo; DM – diabetes mellitus; HAS – hipertensão arterial sistêmica; FE – fração de ejeção; (*) desfecho composto: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito; (†) subdivido em angina instável, infarto agudo do miocárdio com supra ST e infarto agudo do miocárdio sem supra ST.

FIGURAS

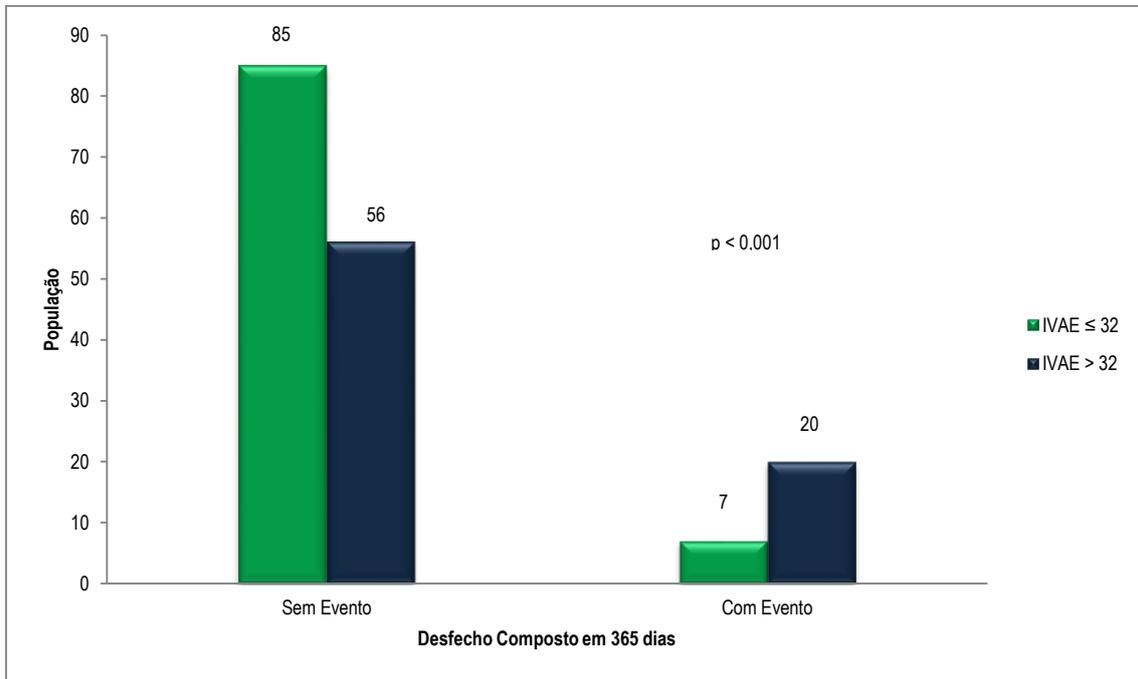


Figura 1. Frequência de eventos para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias. Desfecho composto: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito.

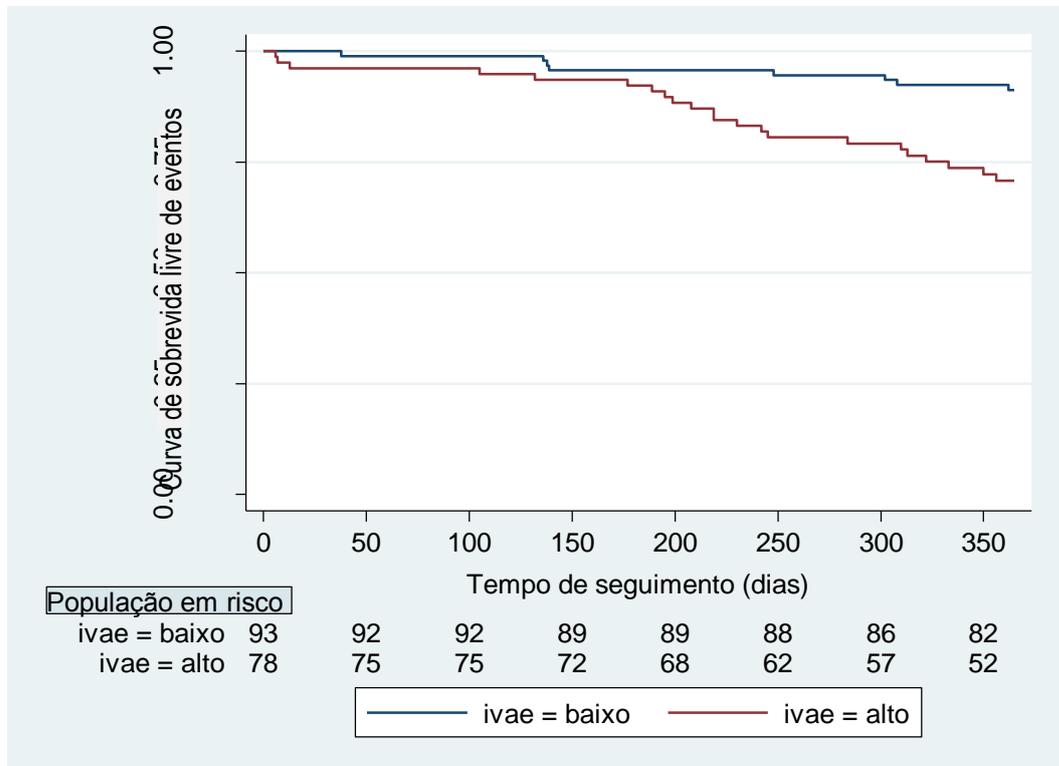


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias entre os grupos IVAE ≤ 32 ml/m², considerado baixo e IVAE > 32 ml/m², considerado alto. Teste de log rank: $p = 0,001$. IVAE - índice de volume do átrio esquerdo. Eventos: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito.

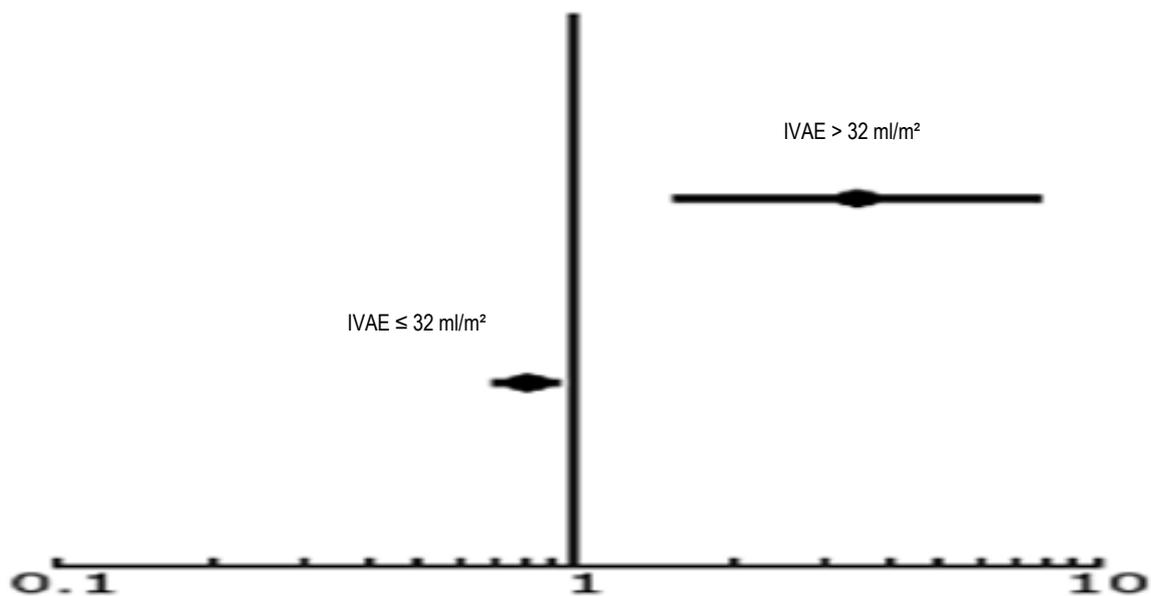


Figura 3. Representação em “forest plot” do risco relativo (RR) e intervalos de confiança 95% (IC) para o desfecho composto extra-hospital em 365 dias, de acordo com o volume atrial indexado (IVAE). As estimadas encontradas para os grupos IVAE elevado versus IVAE normal foram, respectivamente: RR = 3,5 (IC = 1,54 – 7,73) e RR = 0,79 (IC 0,68-0,92)”.

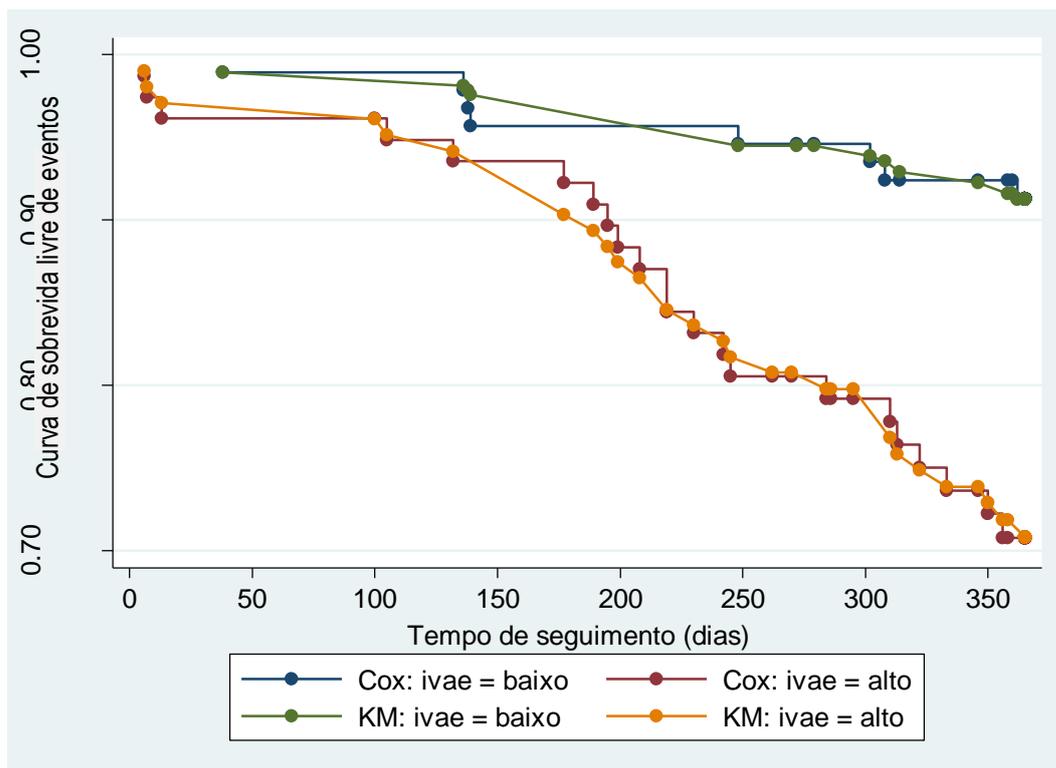


Figura 4. Curvas ajustadas de regressão de Cox, comparadas com curvas de Kaplan-Meier, para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias entre os grupos IVAE ≤ 32 ml/m², considerado baixo e IVAE > 32 ml/m², considerado alto. KM - Kaplan-Meier; IVAE - índice de volume do átrio esquerdo. Eventos: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito no seguimento.

Referências

1. Manenti E. Síndromes coronarianas agudas. *Rev. Med. UCPel*. 2004; 2(2): 11-13.
2. Piegas LS, Avezum A, Rossi Neto JM. Síndromes Coronárias Agudas sem supradesnívelamento do segmento ST: Diagnóstico e estratificação de risco. In: Nobre F, Serrano Júnior CV. Tratado de Cardiologia SOCESP. 1ªed. São Paulo:Manole;2005.p.624-35.
3. Hazzard WR. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. *Am J Cardio*.1989;63:20-24H.
- 4 - RobertsWC.Preventing and arresting coronary atherosclerosis.*Am Heart J*.1995;130:580.
- 5 - Otto CM, Stratton JR, Maynard C, Althouse R, Johannessen KA, Kennedy JW. Echocardiographic evaluation of segmental wall motion early and late after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardio*. 1990; 65: 132-8.
- 6 - Sousa ACS. Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(3): e27-e33.
- 7 - Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1972-82.
- 8 – Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991; 4: 547-58.
- 9 - Greenberg BH, Chatterjee K, Parmley W, Werner J, Holly A.The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output.*Am Heart J*.1979,98:742.
- 10 - Simek CL, Feldman MD, Habber HL. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995; 8: 38-47.
- 11 - Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler ecocardiographic study. *Am J Cardio*. 1997; 30: 459-67.
- 12 – Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardio*. 1999; 84: 829-32.
- 13 - Schiller NB, Foster, E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart*. 1996; 75(Suppl 6): 17-26.
- 14 – Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 107: 2207-12.
- 15 - Beinart R, Boyko V, Schawammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardio*. 2004; 44: 327-34.
- 16 - Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volumes as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardio*. 2004; 94: 760-3.
- 17 - Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardio*. 2002; 40: 1425-30.
- 18 – Barberato SH, Pecoits Filho R. Valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(6). 643-650.
- 19 – Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardio*. 2005; 45: 87-92.

- 20 – Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardio*. 2002; 40: 1636-44.
- 21 - Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995; 92: 835-41.
- 22 - Sakaguchi E. et al. Prognostic value of left atrial volume index in patients with first acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 440–4.
- 23 - Miyata-Fukuoka, et al. Left Atrial Size and Function in Coronary Artery Disease. *Ecocardiography*. 2011, 29(5):535-40.
- 24 – Wang WH, Hsiao SH, Lin KL, Wu CJ, Kang PL, Chiou KR. Left Atrial Expansion Index for Predicting Atrial Fibrillation and In-Hospital Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 796-803.
- 25 - Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MTC, Palácio MAG, Ramos F, et al. Registro de Síndrome Coronariana Aguda em um Centro de Emergências em Cardiologia. *Arq Bras Cardio*. 2006; 87: 597-602.
- 26 – Schiller N, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart*. 1996; 75 (suppl 6): 17-26.
- 27 – Duarte AC, et al. Síndrome Metabólica: Semiologia, Bioquímica e Prescrição Nutricional. 1 ed. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil, 2005; p. 23-31.
- 28 - Grundy MS, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF. Primary prevention of coronary Heart Disease: guidance for Framingham. *Circulation*. 1998; 97: 1976.
- 29 - Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina. *Nephron Clin Pract*. 1976; 16(1): 31-41.
- 30 - Sarto HC. Análise dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronária. *J Bras Med*. 1997; 73(1): 19-26.
- 31 - Ware LB, Matthay MA. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005; 353:2788-96.
- 32 – Kidwell CS, Warach S. Acute Ischemic Cerebrovascular Syndrome: Diagnostic Criteria. *Stroke*. 2003; 34: 2995-8.
- 33 - Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al., and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139–46
- 34 – Califf RM, Bengston JR. Current concepts: cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1994; 16:330
- 35 – Knobel E, Gonçalves Jr I, Cirenza C. Choque cardiogênico. In: Knobel E, ed. *Perfusão Tecidual*. Rev Soc Cardiol Est SP. 1998; 3:520-8
- 36 - Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JA, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 1008-14.
- 37 – Nagarajao HS, Penman AD, Taylor HA, Mosley TH, Butler K, Skelton TN, et al. The Predictive Value of Left Atrial Size for Incident Ischemic Stroke and All-Cause Mortality in African Americans : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2008; 39: 2701-06.
- 38- Gunasekaran R, Maskon O, Hassan HH, Safian N, Sakthiswary R. Left atrial volume index is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2012; 28(5): 561-6

ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
 Rua Cláudio Batista s/n – Prédio do Centro de Pesquisas Biomédicas - Bairro
 Sanatório
 CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone/Fax:(79) 2105-1805
 E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de pesquisa intitulado: **“REGULAÇÃO AUTÔNOMICA E VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM IDOSOS MEDIANTE ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL”**, protocolo CEP 354/2011 e N° CAAE – **0316.0.107.000-11**, sob a orientação do **Prof. Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa**, tratando-se do projeto de pesquisa apresentado como requisito para seleção ao Programa de Doutorado em Ciências da Saúde, do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina desta Universidade, do doutorando **Marcos Antonio Almeida Santos**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS, em reunião realizada dia **04/11/2011**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP/UFS, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Res. CNS 196/96).

Aracaju, 18 de novembro de 2011

Anita Herminia
 Prof. Ms. Anita Herminia Oliveira Souza
 Coordenadora do CEP/UFS

ANEXO B – FOLHA DE ROSTO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 466549	
Projeto de Pesquisa Regulação Autonômica e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Idosos Mediante Eletrocardiografia Ambulatorial					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.				Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(s)					Fase Não se Aplica
Unitermos saúde do idoso, frequência cardíaca, eletrocardiografia ambulatorial					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 1200	Total Brasil 1200	Nº de Sujeitos Total 1200	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Marcos Antonio Almeida Santos			CPF 217.112.755-49	Identidade 209130	
Área de Especialização SAÚDE E AMBIENTE			Maior Titulação MESTRE	Nacionalidade BRASILEIRO	
Endereço RUA DEP. CLÓVIS ROLLEMBERG, 598			Bairro ATALAIA	Cidade ARACAJU - SE	
Código Postal 49037-120	Telefone (79) 32141993 / (79) 91912590	Fax (79) 34233128	Email marcosalmeida2010@yahoo.com.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 21/09/2011			Assinatura		
Instituição Proponente					
Nome Universidade Federal de Sergipe			CNPJ 13.031.547/0001-04	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Núcleo de Pós-Graduação em Medicina			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Rua Claudio Batista sn			Bairro Sanatório	Cidade Aracaju - SE	
Código Postal 49060100	Telefone 792181811	Fax 7921064100	Email jgmcosta@infonet.com.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____					
Data: ____/____/____			Assinatura _____		
Instituição Co-Participante					
Nome Clínica e Hospital São Lucas			CNPJ 13.131.370/0001-00	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Setor de Métodos Gráficos - Departamento de Holter			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Rua Cel. Stanley Silveira, 33			Bairro São José	Cidade Aracaju - SE	
Código Postal 49015-400	Telefone 2107-1000	Fax 2107-1038	Email		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.					
Nome: JOSÉ FÁBIO SANTOS LEOPOLDINO			Assinatura		
Data: 28/09/2011			Assinatura _____		

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, abaixo assinado, autorizo Marcos Antonio Almeida Santos, doutorando em Ciências da Saúde no Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, assistido pelo orientador Prof. Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa, a desenvolver a pesquisa abaixo descrita.

1. Título da pesquisa: Regulação Autonômica e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Idosos Mediante Eletrocardiografia Ambulatorial.
2. Pesquisador responsável: M.Sc. Marcos Antonio Almeida Santos. Fone: 32141993/91912590.
3. Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa.
4. Instituição/Departamento: Universidade Federal de Sergipe – Núcleo de Pós-graduação em Medicina.
5. Local da coleta de dados e realização do procedimento: São Lucas Prevenção e Diagnóstico. Rua Campo do Brito, 823, em Aracaju, Sergipe.
6. Objetivo do estudo: analisar regionalmente a variabilidade de frequência cardíaca (VFC) em indivíduos com o avançar da idade, mediante Holter de 24 horas ambulatorial.
7. Procedimentos: sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária, e consistirá na realização de exame de Holter de 24 horas e no fornecimento de dados para o preenchimento de formulário sociodemográfico.
8. Benefícios: esta pesquisa trará como benefício geral um maior conhecimento sobre o tema abordado, não havendo benefício direto para o voluntário.
9. Informações: os participantes têm a garantia que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa.
10. Retirada do consentimento: o voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, não acarretando nenhum dano ao voluntário.
11. Aspecto Legal: elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atende à Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.
12. Desconfortos e Riscos Esperados: o senhor (a) não será submetido (a) a nenhum tratamento medicamentoso e/ou exames adicionais. Como esse exame de Holter faz parte da conduta empregada pelo seu médico assistente, não há risco adicional decorrente da sua participação na pesquisa e também não haverá custos adicionais para o senhor (a). Qualquer risco não descrito, não previsível, que possa ocorrer em decorrência da pesquisa, será de inteira responsabilidade dos pesquisadores.
13. Sigilo e Confiabilidade: os voluntários terão direito à privacidade. A identidade (nomes e sobrenomes) do participante não será divulgada. Porém, os voluntários assinarão o termo de consentimento para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos e publicações científicas.
14. Quanto à indenização: não há danos previsíveis decorrentes da pesquisa, mesmo assim fica prevista indenização, caso se faça necessário.

Data: __/__/____

Assinatura: _____

Endereço: _____

ANEXO D – CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA

Aracaju, 28 de outubro de 2011.

Para São Lucas Médico Hospitalar LTDA.

Solicitação de Concordância da Instituição do Local de Pesquisa

Prezado Sr. Diretor Clínico,
Dr. José Fábio Santos Leopoldino:

Solicito autorização para coletar dados produzidos pelo sistema Holter (Eletrocardiografia Dinâmica), com a finalidade de pesquisar padrões de ritmo em idosos. O material será utilizado para tese de Doutorado em Ciências da Saúde no Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), intitulada "Regulação Autonômica e Variabilidade de Frequência Cardíaca em Idosos Mediante Eletrocardiografia Ambulatorial", cujo orientador é o Prof. Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa.

O objetivo do estudo é analisar regionalmente os padrões de variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, por intermédio do exame de Holter indicado pelo médico-assistente. Não haverá interferência do pesquisador na indicação do método diagnóstico.

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFS, a coleta de dados se dará na sala de Holter da Clínica e Hospital São Lucas, que integra a instituição São Lucas Médico Hospitalar LTDA. A participação do paciente consiste em atuar como fonte de dados relativos ao exame de Eletrocardiografia Dinâmica, não havendo risco adicional de ordem física ou psicológica, em decorrência da pesquisa. Os pacientes selecionados serão os que concordarem espontaneamente com a realização da pesquisa, tendo preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido. No caso de algum paciente recusar a participação, ele não incorrerá em prejuízo ou penalidade de qualquer espécie.

Os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento. As informações fornecidas serão confidenciais e de conhecimento apenas do pesquisador responsável.

Atenciosamente,


Marcos Antonio Almeida Santos
Coordenador do Setor de Holter da Clínica e Hospital São Lucas
Médico responsável pela pesquisa

De acordo,


SÃO LUCAS MÉDICO HOSPITALAR LTDA
José Fábio Santos Leopoldino
Diretor Clínico - CRM 1782
Dr. José Fábio Santos Leopoldino
Diretor Clínico de São Lucas Médico Hospitalar LTDA

ANEXO E – FORMULÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Número de Protocolo: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ **Idade:** _____ **Data de nascimento:** _____

Lugar de nascimento (cidade e Estado): _____

Gênero: Feminino Masculino **Cor:** Branca Parda Negra

Estado civil: solteiro casado separado (desquitado ou divorciado) viúvo

Nível educacional: Iltrado Ensino fundamental Segundo grau Superior

Peso: _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____

Sintomas que motivaram o exame:

Tonturas: Não Sim

Palpitações: Não Sim

Desmaios: Não Sim

Dor no peito: Não Sim

Outros (mencionar):

Assintomático

Medicamentos em uso (todos, inclusive o número de vezes e a dosagem):

Capacidade funcional:

Atleta

Pratica esportes ou ginástica regularmente

Caminha regularmente

Sedentário

Falta de ar aos mínimos esforços

Restrição neurológica ou músculo-esquelética

Doenças concomitantes:

Diabetes: Não Sim. Há quantos anos: ____

Hipertensão: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides): Não Sim. Há quantos anos: ____
 Doença coronária sem infarto prévio: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Infarto do Miocárdio prévio: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Angioplastia coronária: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Revascularização miocárdica: Não Sim. Há quantos anos: ____
 AVC com seqüela: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Depressão que requer tto. farmacológico: Não Sim. Há quantos anos: ____
 Cirurgia Cardíaca (valvar ou de cardiopatia congênita): _____
 Outros: _____

Hábitos de vida (nos últimos 12 meses):

Tabagismo Não Sim. Número médio de cigarros/dia ____
 consumo de álcool > 3 X/ semana
 consumo de álcool somente nos finais de semana
 consumo eventual de álcool
 abstinência
 dieta rigorosamente controlada
 dieta equilibrada, com raros descontroles
 sem prescrições dietéticas
 desobediência às prescrições

Avaliação Subjetiva da Qualidade de Vida:

Nos últimos 12 meses, como vê o estado geral?

Piorou Melhorou Inalterado

Nos próximos 12 meses, como espera que esteja seu estado geral?

Pior Melhor Inalterado

Houve alguma internação hospitalar nos últimos 12 meses?

Não Sim. Motivo _____

Houve alguma admissão na urgência nos últimos 12 meses?

Não Sim. Motivo _____

ANEXO F – PLANILHA RESUMIDA, CONTENDO AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS

Id	Idade	Gênero	IMC	Diabetes	HAS	Dislipidemia	FCM	SDNN	SDANN	SDNNIDX	rMSSD	pNN50
1	75	0	33,78226	0	0	1	66	146	146	35	19	1,03
2	67	0	28,47989	0	1	1	61	96	85	37	19	0,63
3	80	0	37,94715	0	1	0	64	153	141	50	56	17,31
4	75	1	24,50895	1	0	0	60	101	89	53	36	3,54
5	73	1	22,94213	0	1	0	62	124	106	58	51	17,16
6	68	1	27,91552	1	0	1	89	185	103	156	133	77,84
7	62	0	33,91251	0	1	1	57	74	65	29	30	1,27
8	84	0	23,91883	0	1	0	67	195	147	121	136	49,84
9	82	1	36,36364	0	1	0	58	267	164	211	82	78,6
10	71	0	27,28175	0	0	1	83	102	95	39	17	1,29
11	61	1	26,54321	0	0	0	80	98	86	38	17	0,6
12	84	0	19,83733	0	1	0	72	57	46	26	39	2,98
13	65	1	24,7721	0	1	1	58	134	114	62	37	11,84
14	77	0	19,3685	1	1	1	75	121	103	57	46	12,75
15	86	0	21,30395	0	1	1	70	132	121	43	37	10,88
16	74	0	26,15933	1	1	1	67	105	92	44	25	3,74
17	65	0	25,95156	1	1	1	86	97	95	28	14	0,32
18	67	0	40,40404	0	1	0	82	114	109	37	30	4,25
19	61	1	20,70082	0	1	1	53	201	161	93	69	4,64
20	84	1	23,66524	0	0	0	69	89	76	39	18	1,18
21	64	0	29,7339	0	1	1	74	85	75	45	52	10,35
22	70	0	27,40766	0	1	0	71	66	52	33	35	4,43
23	81	0	22,64086	0	0	0	79	94	80	41	22	2,39
24	81	1	26,89232	0	0	1	72	103	95	35	27	1,88
25	67	0	26,89767	0	1	1	85	115	103	43	28	6,15
26	72	1	26,06168	0	0	1	69	158	151	46	26	4,35
27	71	0	28,35306	0	1	0	62	119	99	63	41	5,82
28	75	0	28,67263	0	0	1	69	126	77	95	163	62,06
29	66	0	26,986	0	0	0	69	149	145	55	42	9,92
30	68	0	36,71875	0	1	0	76	100	65	42	35	7,41
31	61	1	32,14664	0	1	0	65	146	133	53	46	16,89
32	70	1	25	1	1	1	59	172	133	89	32	7,2
33	60	0	30,61224	0	1	1	67	71	59	36	25	2,93
34	81	0	34,24499	1	1	1	71	89	80	36	19	1,06
35	77	0	27,92667	0	1	1	68	101	90	40	34	3,17
36	79	0	38,6327	0	1	1	64	99	89	39	32	5,27
37	72	0	29,5858	0	1	1	64	103	87	50	63	10,05
38	72	0	29,96433	1	1	0	76	92	86	86	19	1,25
39	91	0	31,23141	0	1	0	83	57	50	24	15	0,23
40	79	0	28	0	1	1	66	135	122	59	39	12,26
41	87	0	25,56611	0	1	1	58	115	106	37	32	4,3
42	71	0	19,33373	0	1	0	58	96	89	40	40	14,6
43	87	1	19,53125	0	1	0	58	135	110	76	110	28,56
44	78	0	36,44444	0	1	0	74	47	32	30	26	4,79
45	61	1	29,76084	1	1	1	64	139	121	68	33	5,94
46	87	1	19,94321	0	1	0	46	112	72	66	116	37,83
47	84	1	23,73324	0	1	0	75	113	85	68	96	14,17
48	84	0	29,55255	1	0	0	74	88	77	36	35	4,65
49	69	0	22,86237	0	1	0	62	87	76	38	23	2,3
50	76	0	22,65625	0	1	0	69	149	141	47	55	15,79

ANEXO G – PADRÃO DE LAUDO DE HOLTER DE 24 HORAS COM FCM E VFC



CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
 SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA
 Rua Campo do Brito, 823. Bairro São José. Aracaju-SE
 (79)2107-1400

Relatório de Holter

1 - Dados do Exame

Nº do Exame 8841	Data do Exame: 14/01/2014 07:55 Protocolo: Holter de 3 canais com ajuste de Hora	Código: 096-02762
----------------------------	---	-----------------------------

2 - Dados do Paciente

Nome: MARIA	Idade: 80
Sexo: F	Altura: 1.56
	Peso: 62
	Fumante: Não
Diagnóstico:	AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

3 - Médico Solicitante

Nome:	Tel:
Clínica:	Fax:

4 - Resumo Estatístico

Totais:	Frequência Cardíaca:
Duração (h): 23:22	Min: 47 bpm às 04:03:35
Nº Total de QRS's: 89.959	Média: 66 bpm
Ectópicos Ventriculares: 548 (<1%)	Máx: 118 bpm às 08:24:25
Ectópicos Supraventriculares: 276 (<1%)	F.C. >= 120 bpm não evidenciada
Artefatos (%): <1	F.C. <= 50 bpm durante 00:15:06 h
Arritmias Ventriculares:	Pausas
511 Isoladas, das quais	0 Pausas (>= 2,0 s.)
3 em 1 episódios de Bigeminismo	
17 Episódios em Pares	
1 Taquicardias	
A maior: 3 bat., 125 bpm às 07:09:47	Depressão do ST
A mais rápida: 3 bat., 125 bpm às 07:09:47	C1: 0 episódios
A mais lenta: 3 bat., 125 bpm às 07:09:47	C2: 0 episódios
	C3: 0 episódios
Arritmias Supraventriculares:	Elevação do ST
254 Isoladas	C1: 0 episódios
8 Pareadas	C2: 0 episódios
1 Taquicardias	C3: 0 episódios
A maior: 6 bat., 136 bpm às 11:12:40	
A mais rápida: 6 bat., 136 bpm às 11:12:40	
A mais lenta: 6 bat., 136 bpm às 11:12:40	



CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
 SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA
 Rua Campo do Brito, 823. Bairro São José. Aracaju-SE
 (79)2107-1400

Relatório de Holter

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55	Código: 096-02762
----------------------------	--	-----------------------------

5 - Laudo Médico

1. RITMO SINUSAL COM VARIAÇÕES FISIOLÓGICAS.
2. EXTRASSÍSTOLES SUPRAVENTRICULARES RARAS, ISOLADAS E PAREADAS. APRESENTOU CURTO PERÍODO DE TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR NÃO SUSTENTADA.
3. CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR E INTRAVENTRICULAR SEM MODIFICAÇÕES SIGNIFICATIVAS.
4. EXTRASSÍSTOLES VENTRICULARES RARAS, ISOLADAS, PAREADAS E EM SALVA.
5. ST-T SEM MODIFICAÇÕES SIGNIFICATIVAS.
6. NÃO REFERIU SINTOMAS CARDIOLÓGICOS DURANTE A GRAVAÇÃO.

6 - Data e Assinatura

20/01/2014


 MARCOS ALMEIDA
 C.R.M.: 1584



CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

Relatório Tabular

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55:07	Código: 096-02762
----------------------------	--	-----------------------------

Hora	FC(min)	FC(méd)	FC(max)	QRS's	V iso	V par	Taq V	Tot V	SV iso	SV par	Taq SV	Tot SV	Pausas
07:55	85	86	89	26	2			2					
08:00	57	68	118	3.902	57	7		71	5	2		9	
09:00	59	68	99	4.062	36	1		38	3			3	
10:00	61	70	82	4.212	23			23	4			4	
11:00	60	75	92	4.500	60	3		66	12		1	18	
12:00	53	70	94	4.162	20			20	7			7	
13:00	57	69	92	4.104	10			10	17	1		19	
14:00	57	66	90	3.912	20			20	12			12	
15:00	58	67	88	3.982	14			14	6			6	
16:00	57	67	81	3.983	11			11	4			4	
17:00	57	68	87	4.038	18			18	8			8	
18:00	56	65	81	3.874	26	1		28	5			5	
19:00	56	65	81	3.866	22			22	12			12	
20:00	57	70	84	4.191	26	1		28	7	1		9	
21:00	54	62	87	3.682	32			32	31			31	
22:00	50	58	76	3.492	20			20	30	2		34	
23:00	51	57	72	3.397	15	1		17	19	1		21	
00:00	49	55	71	3.275	13			13	20			20	
01:00	51	56	81	3.337	12	1		14	8			8	
02:00	50	59	82	3.540	9	1		11	10	1		12	
03:00	50	59	83	3.511	22			22	6			6	
04:00	47	59	83	3.502	14			14	6			6	
05:00	49	62	83	3.698	12	1		14	10			10	
06:00	56	73	92	4.353	17			17	7			7	
07:00	65	76	100	1.358			1	3	5			5	
Totais:	47	66	118	89.959	511	17	1	548	254	8	1	276	



CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

Relatório de VFC - Domínio do Tempo

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55:07	Código: 096-02762
-----------------------------------	---	------------------------------------

Início	Fim	NNs	NN médio (ms)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNNIDX (ms)	NNNs	rMSSD (ms)	pNN>50 (%)
14/01 07:55	15/01 07:18	88194	932	109	97	46	87.368	22	1,40
14/01 13:00	14/01 17:00	15771	900	72	50	45	15.666	20	1,06
15/01 02:00	15/01 06:00	14056	1.011	88	58	58	13.960	26	2,15

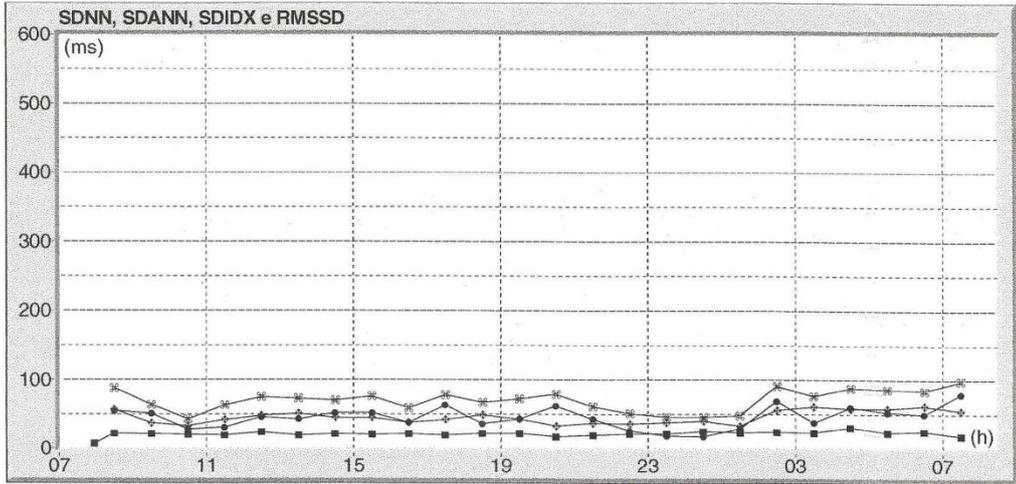
07:55	08:00	E14					11	7	
08:00	09:00	3698	899	88	55	57	3.622	22	1,38
09:00	10:00	3964	887	64	51	37	3.917	21	1,76
10:00	11:00	4158	855	43	28	33	4.131	20	0,90
11:00	12:00	4335	801	63	31	42	4.260	19	1,17
12:00	13:00	4094	863	75	46	48	4.060	24	0,76
13:00	14:00	4039	877	73	43	51	4.006	19	1,27
14:00	15:00	3845	920	70	52	45	3.814	21	1,18
15:00	16:00	3935	902	76	52	45	3.910	20	0,92
16:00	17:00	3949	904	59	38	38	3.930	21	0,87
17:00	18:00	3982	892	78	63	42	3.953	19	1,09
18:00	19:00	3808	929	67	36	49	3.779	22	2,01
19:00	20:00	3796	931	72	43	43	3.761	22	1,78
20:00	21:00	4118	859	79	62	33	4.082	17	0,64
21:00	22:00	3547	980	61	43	37	3.478	19	0,60
22:00	23:00	3385	1.033	51	26	36	3.335	21	0,87
23:00	00:00	3311	1.063	46	18	38	3.269	21	1,10
00:00	01:00	3205	1.101	46	17	40	3.172	25	2,14
01:00	02:00	3292	1.080	48	29	33	3.270	23	1,04
02:00	03:00	3491	1.018	91	69	56	3.466	24	2,34
03:00	04:00	3454	1.026	76	38	61	3.426	23	2,22
04:00	05:00	3458	1.028	88	60	58	3.436	31	2,56
05:00	06:00	3650	974	86	53	58	3.626	23	1,52
06:00	07:00	4300	826	84	50	62	4.273	25	2,74
07:00	08:00	1343	801	98	79	55	1.336	18	0,22



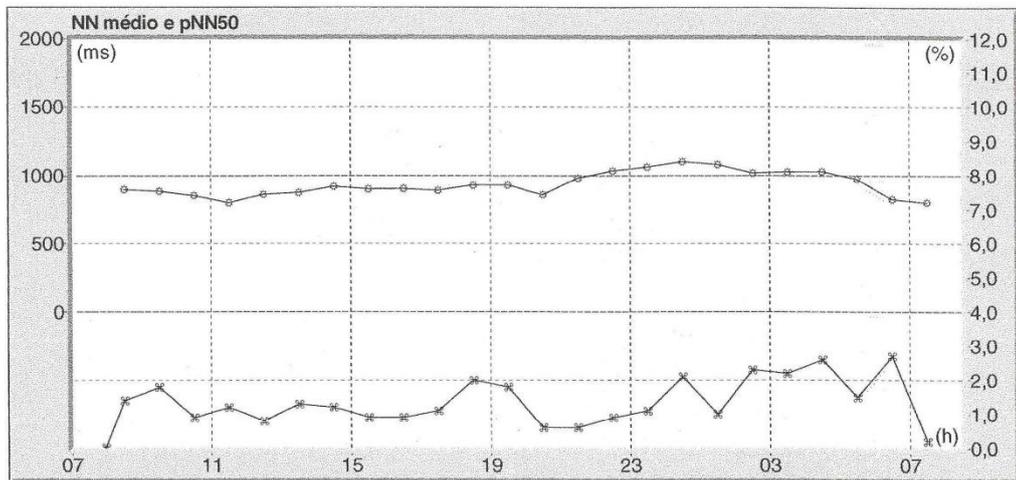
CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

Relatório de VFC - Domínio do Tempo

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55:07	Código: 096-02762
----------------------------	---	-----------------------------



Legenda: SDNN *—* SDANN ●—● SDIDX ◆—◆ RMSSD ■—■



Legenda (escala à esquerda): NN médio ○—○

Legenda (escala à direita): pNN50 *—*

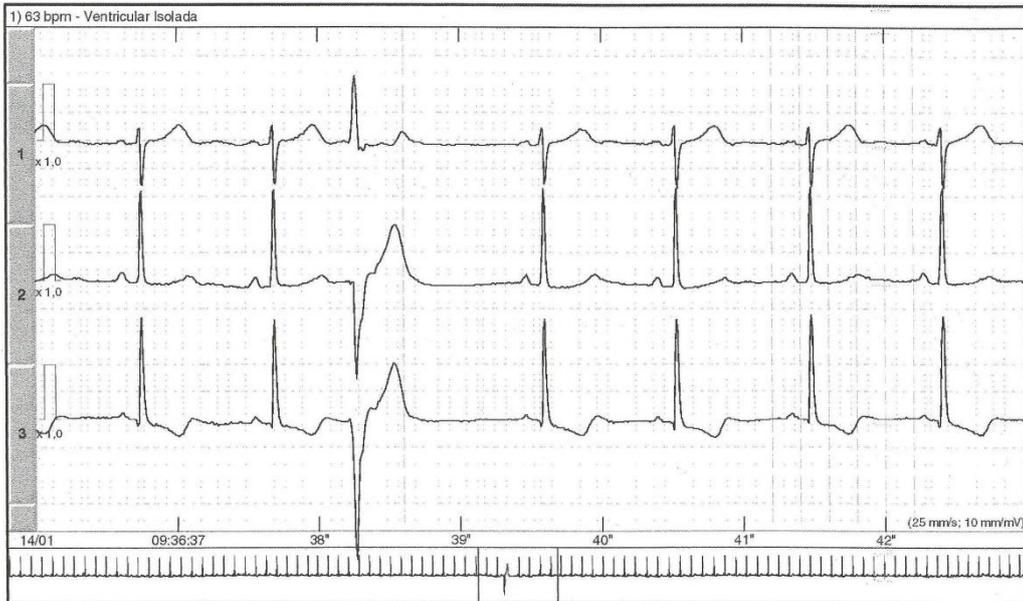


CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

Exemplos de ECG

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55:07	Código: 096-02762
-----------------------------------	---	------------------------------------

Horário	Dur.	Atividade	Sintomas	Diagnóstico	FC Basal	FC
09:36:36	7,0			Ventricular Isolada	63	63
11:12:38	7,0			Taquicardia Supraventricular	97	136
11:36:11	7,0			Bigeminismo Ventricular (3 ciclos)	81	81
11:50:06	7,0			ESSV + EV	88	88
15:42:46	28,0			Exemplo Aleatório	66	71
20:46:52	7,0			Supraventriculares Pareadas	76	76
20:54:33	28,0			Exemplo Aleatório	60	64
21:18:07	7,0			Supraventricular Isolada	59	59
22:06:55	7,0			Supraventriculares Pareadas	75	75
23:30:26	28,0			Exemplo Aleatório	62	0
00:13:56	7,0			Bradicardia	50	49
02:06:20	28,0			Exemplo Aleatório	52	55
02:17:12	7,0			Ventricular Pareada	68	68
02:47:12	7,0				56	57
04:03:32	7,0			Bradicardia	50	47
05:48:23	7,0			Supraventricular Isolada	60	60
07:09:45	7,0			EVS EM SALVA	92	125





CLÍNICA E HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE HOLTER - ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

Nº do Exame 8841	Paciente: MARIA Data do Exame: 14/01/2014 07:55:07	Código: 096-02762
----------------------------	---	-----------------------------



ANEXO H – COMPROVANTE DO ENVIO DE PARA PUBLICAÇÃO (ARTIGO 4)

 Sistema de Envio de Artigos
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Menu Autor

- Envio de Artigos
- Artigos Enviados
- Artigos Pendentes
- Caixa de Mensagens
- Fale conosco
- Alteração cadastral
- Sair do Sistema

Formulários

- Conflito de Interesses
- Contribuição dos Autores
- Transferência de Direitos Autorais
- Normas para Publicação

Artigos Pendentes

ÍNDICE DE VOLUME ATRIAL ESQUERDO E PREDIÇÃO DE EVENTOS EM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REGISTRO SOLAR	Novo
Enviado em 12/02/2014 - Nº do Artigo: 6182 [Acompanhamento do artigo]	

Conheça
as novas normas
para formatação de
publicações