

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE PSIQUIATRIA-IPUB

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDIACA E CAPACIDADE FUNCIONAL  
EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

**VANESSA PEREIRA DA SILVA**

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE PSIQUIATRIA-IPUB

VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA E CAPACIDADE FUNCIONAL  
EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

**VANESSA PEREIRA DA SILVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Jerson Laks

Rio de Janeiro  
Setembro de 2016

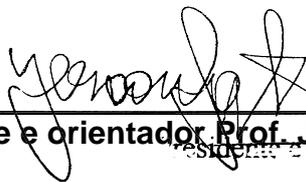
**VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA E CAPACIDADE  
FUNCIONAL EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Vanessa Pereira da Silva**

**Orientador: Prof. Dr. Jerson Laks**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

**Aprovado por:**



---

**Presidente e orientador Prof. Jerson Laks**



---

**Prof<sup>a</sup> Andrea Camaz Deslandes**



---

**Prof. Roger Gomes Tavares de Mello**

Rio de Janeiro

Setembro de 2016.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, nosso Pai, o dono da vida, e a Jesus, nosso irmão mais velho, roteiro seguro em qualquer circunstância. Obrigada pelas oportunidades, que eu possa aproveitá-las dignamente.

Agradeço aos meus pais e família por estarem sempre comigo nas vitórias e nas dificuldades. Obrigada por acreditarem em mim e pela paciência, vocês formam minha base segura. Agradeço também a todos os parentes e amigos de jornada. Juntos somos uma grande família.

Meu cordial agradecimento ao Prof. Jerson Laks por me orientar e confiar no meu trabalho e à Prof<sup>a</sup> Andrea Camaz Deslandes pelos ensinamentos e por me receber em seu laboratório.

Obrigada a todos os colegas do LANEX pela amizade, pelas conversas e parcerias. Sou muito grata por fazer parte desse time. Obrigada, também, Prof<sup>o</sup> Roger G. T. de Mello pelas orientações e parcerias nos artigos, Prof<sup>o</sup> Humberto que me deu uma lição de humildade e generosidade, me acompanhando durante todo curso de cálculo na COPPE. Muito obrigada ao Programa de pós-graduação de engenharia biomédica (COPPE-PEB) que me recebeu como ouvinte do programa.

Agradeço ainda a todos os funcionários e professores do IPUB-UFRJ, que direta ou indiretamente proporcionam condições para que os trabalhos se desenvolvam. Em especial, a equipe médica do CDA-IPUB por encaminharem os pacientes para pesquisa. Ao Prof<sup>o</sup> Evandro da Silva Freire por me auxiliar na escolha estatística. À Simone, que sempre prontamente nos auxilia nas questões burocráticas.

Agradeço a todos que participaram da pesquisa, por confiarem no nosso trabalho, por acreditarem no desenvolvimento da ciência através da pesquisa e por nos incentivarem a continuar. Cada sorriso e o carinho de vocês é que nos dá ânimo para seguir adiante.

Finalmente, agradeço ao meu chefe CMG Joceir Vieira de Almeida, ao Departamento de Atividades Físicas do Centro de Instrução Almirante Alexandrino, Marinha do Brasil, por incentivar, propiciar e valorizar a capacitação do professor. Minha gratidão a todos que participaram desse processo!

da Silva, Vanessa Pereira.

Variabilidade da frequência cardíaca e capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer / Vanessa Pereira da Silva. - Rio de Janeiro: UFRJ/IPUB, 2016.

xv.99f.

Orientador: Jerson Laks

Dissertação - UFRJ/ Instituto de Psiquiatria/ Programa de Pós-graduação em Saúde Mental, 2016.

Referência bibliográfica: f.80-88.

1. Sistema nervoso autonômico. 2. Disfunção autonômica. 3. Sistema nervoso parassimpático. 4. Variabilidade da frequência cardíaca. 5. Demência. 6. Neurodegeneração. 7. Doença de Alzheimer. I. Laks, Jerson. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-graduação em Saúde Mental. III. Variabilidade da frequência cardíaca e capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer.

## RESUMO

### VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA E CAPACIDADE FUNCIONAL EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

VANESSA PEREIRA DA SILVA

Orientador: Jerson Laks

Resumo da dissertação de Mestrado submetido ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Mental.

A disfunção autonômica e a alta prevalência de fatores de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares são comuns em pacientes com doença de Alzheimer (DA). A diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) indica uma baixa atividade vagal e pode estar associada com o desenvolvimento de demência. A principal relação entre o processo neurodegenerativo e a disfunção autonômica está associada ao déficit no sistema colinérgico. Esta dissertação será apresentada em dois estudos. No estudo 1, fizemos uma revisão sistemática, o objetivo foi investigar a magnitude do tamanho do efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência. No estudo 2, desenvolvemos um estudo de corte transversal, com os seguintes objetivos: 1) comparar a variabilidade da frequência cardíaca e a capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer. 2) investigar a relação entre a capacidade funcional e as medidas de variabilidade da frequência cardíaca em idosos com doença de Alzheimer. No estudo 1, oito artigos foram incluídos na análise qualitativa e seis foram incluídos na análise quantitativa. Quase todos os índices apresentaram tamanho de efeito negativo para todos os tipos de demência e comprometimento cognitivo leve. O componente de alta frequência da análise de densidade espectral foi o índice mais utilizado, sendo relatado por 6 estudos. A meta-análise com o componente de alta frequência em pacientes com DA apresentou grande heterogeneidade e resultados inconsistentes. No estudo 2, a comparação entre os grupos apresentou diferença significativa para os índices RMSSD, LF (nu), HF (ms<sup>2</sup>), HF (nu), LF/HF e ApEn ( $t = -2,64$ ,  $p < .01$ ;  $t = 4,14$ ,  $p < .001$ ;  $t = -3,20$ ,  $p < .002$ ;  $t = -4,15$ ,  $p < .001$ ;  $t = 3,02$ ,  $p < .004$ ;  $t = -2,18$ ,  $p < .03$ , respectivamente). A magnitude

do efeito mostrou que os índices RMSSD, HF (ms<sup>2</sup>), HF (nu) e ApEn são menores em idosos com DA ( $d = -0,69$ ;  $d = -0,85$ ;  $d = -1,09$ ;  $d = -0,57$ , respectivamente). Quando controlada pela idade e capacidade funcional, as diferenças foram mantidas. Este estudo conclui que idosos com DA apresentam uma disfunção autonômica associada à redução da atividade vagal, menor complexidade do sistema e um prejuízo da capacidade funcional.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso autonômico, Disfunção autonômica, sistema nervoso parassimpático, variabilidade da frequência cardíaca, demência, neurodegeneração, Doença de Alzheimer.

**ABSTRACT****HEART RATE VARIABILITY AND FUNCTIONAL ABILITY IN ALZHEIMER'S DISEASE.**

VANESSA PEREIRA DA SILVA

Orientador: Jerson Laks

*Abstract* da dissertação de Mestrado submetido ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Mental.

Autonomic dysfunction and high prevalence of the risk of developing cardiovascular diseases are common factors in patients with Alzheimer's disease (AD). Decreased heart rate variability (HRV) indicates a low vagal activity and may be associated with the development of dementia. The main link between neurodegeneration and autonomic dysfunction is associated with deficits in the cholinergic system. This work will be presented in two studies. In study 1, we did a systematic review, the goal was to investigate the magnitude of the effect size of HRV indexes in the evaluation of autonomic dysfunction in elderly people with dementia. In study 2, we developed a cross-sectional study, with the following objectives: 1) to compare the heart rate variability and functional ability in elderly patients with Alzheimer's disease. 2) to investigate the relation between the functional ability and measures the heart rate variability in elderly patients with Alzheimer's disease. In study 1, eight articles were included in the qualitative analysis and six were included in the quantitative analysis. Almost all indices had negative effect size for all types of dementia and mild cognitive impairment. The high frequency component of the spectral density analysis was the most used index and reported by six studies. The meta-analysis of the high frequency component in patients with AD showed great heterogeneity and inconsistent results. In study 2, the comparison between the groups showed a significant difference for RMSSD indices, LF (nu), HF (ms<sup>2</sup>), HF (nu), LF / HF and ApEn ( $t = -2.64, p < .01$ ;  $t = 4.14, p < .001$ ;  $t = -3.20, p < .002$ ;  $t = -4.15, p < .001$ ;  $t = 3.02, p < .004$ ;  $t = -2, 18, p < .03$ , respectively). The magnitude of the effect showed that RMSSD indexes, HF (ms<sup>2</sup>), HF (nu) and ApEn are smaller in elderly patients with

AD ( $d = -0.69$ ;  $d = -0.85$ ;  $d = -1.09$ ;  $d = -0.57$ , respectively). When controlled for age and functional ability, the differences were maintained. This study concludes that elderly people with AD have an autonomic dysfunction associated with reduced vagal activity, lower system complexity and a loss of functional ability.

**Key-words:** autonomic nervous system, autonomic dysfunction, parasympathetic nervous system, heart rate variability, dementia, neurodegeneration, Alzheimer's Disease.

## SUMÁRIO

Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	xiii
LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
1- INTRODUÇÃO .....	16
1.1- Objetivos.....	18
1.2- Hipóteses.....	18
1.3- Justificativa.....	18
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1- Controle cardiovascular autonômico.....	19
2.2- Variabilidade da frequência cardíaca.....	22
2.3- Doença de Alzheimer e função autonômica.....	24
2.4- Capacidade funcional, DA e VFC.....	26
3- ESTUDO 1.....	29
3.1- Resumo.....	29
3.2- Introdução.....	31
3.3- Material e Método.....	32
3.4- Resultados.....	35
3.5- Discussão.....	43
3.6- Conclusão.....	46
3.7- Referências.....	48
4- ESTUDO 2.....	53
4.1- Resumo.....	53

4.2- Introdução.....	55
4.3- Material e Método.....	56
4.4- Resultados.....	61
4.5- Discussão.....	67
4.6- Conclusão.....	71
4.7- Referências.....	72
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
6- CONCLUSÃO.....	78
7- REFERÊNCIAS.....	80
8- ANEXOS.....	89

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO 1 - ENCAMINHAMENTO MÉDICO PARA PESQUISA

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 3 - ANAMNESE

ANEXO 4 - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

ANEXO 5 - CLINICAL DEMENTIAL RATING (CDR)

ANEXO 6 - ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS)

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ApEn - Entropia Aproximada

bpm - Batimentos por minuto

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CDA - Centro de Doença de Alzheimer e outros transtornos da velhice

CDR - Estadiamento clínico da demência

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DA - Doença de Alzheimer

DCL - Demência de Corpos de Lewy

DP - Doença de Parkinson

DSM-IV TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª edição.

DV - Demência Vascular

FC - Frequência Cardíaca

GDS - Escala de depressão geriátrica

HF - Componente de alta frequência (*High frequency*)

HPA - eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal

Hz - Hertz

IMC - Índice de Massa Corporal

LF - Componente de baixa frequência (*Low frequency*)

LF/HF - Razão do componente de baixa frequência pelo componente de alta frequência

MédiaRR - Média dos intervalos RR

MEEM - Mini exame do Estado Mental

ms<sup>2</sup> - Milissegundos ao quadrado

n.u - unidade normalizada

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

RMSSD - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos

RR normais adjacentes.

SDRR - Desvio padrão dos intervalos RR

SMD – Diferença média padronizada (*Standardized Mean Difference*)

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Parassimpático

SNS - Sistema Nervoso Simpático

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

VO<sub>2</sub>max - Consumo máximo de oxigênio

# 1. INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome causada por um processo neurodegenerativo (Ferri *et al.*, 2005; Sosa-Ortiz *et al.*, 2012; Prince *et al.*, 2013) e está associada à perda progressiva de várias funções cognitivas e consequente diminuição da capacidade de realizar as atividades de vida diária (Matta Mello Portugal *et al.*, 2013). A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência e sua principal característica fisiopatológica é a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares (Hardy e Selkoe, 2002; Ballard *et al.*, 2011; Fiest *et al.*, 2016).

É consenso que a DA, assim como outras doenças crônicas, se desenvolve como resultado de vários fatores, entre eles a idade, o histórico familiar, nível educacional e fatores associados ao desenvolvimento de doença cardiovascular (Association, 2015). Em relação ao desenvolvimento de doença cardiovascular, alguns conceitos de integração entre cérebro e coração serão destacados. De acordo com o modelo de integração neurovisceral, a saúde do cérebro está intimamente ligada à saúde do coração (Thayer e Lane, 2007).

O modelo de integração neurovisceral propõe uma conexão bidirecional entre sistema nervoso central e sistema nervoso autonômico (Thayer e Lane, 2009). Na DA o processo neurodegenerativo segue uma sequência característica, que se inicia na formação hipocampal (Selkoe, 2001; Sereniki *et al.*, 2008) e avança por estruturas do sistema nervoso central (SNC) e periférico, incluindo neo-córtex, hipotálamo, cerúleo, as formações do sistema límbico e córtex insular. O avanço do processo neurodegenerativo leva à redução dos níveis de acetilcolina e redução da transmissão colinérgica, responsáveis pelo prejuízo cognitivo (Bartus e Emerich, 1999). Um prejuízo da conexão bidirecional entre as funções cerebrais superiores e autonômicas pode ocorrer, uma vez que, muitas dessas estruturas e sistemas estão relacionadas às funções do sistema nervoso autonômico (SNA) (Kril *et al.*, 2002; Engelhardt *et al.*, 2008).

A literatura ainda é inconsistente em relação à disfunção autonômica em pacientes com DA (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005). Contudo, diversos fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como

tabagismo, diabetes, sedentarismo e obesidade, estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de demência (Association, 2015). Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um potencial marcador da disfunção autonômica e está associada a diversos fatores de risco de doença cardiovascular (Thayer *et al.*, 2010).

O estilo de vida pode contribuir para prevenir, diminuir sintomas, ou pelo menos, retardar o aparecimento da doença (Galper *et al.*, 2006; Gatz *et al.*, 2006; Buchman *et al.*, 2007; Gao *et al.*, 2007; Wilson *et al.*, 2007). O estímulo mental, a nutrição adequada e o exercício físico parecem exercer ambos os efeitos profiláticos e terapêuticos sobre o desenvolvimento e progressão da demência (Gatz, 2005; Valenzuela e Sachdev, 2009; Woods *et al.*, 2012). A prática regular de exercício está associada com uma redução de 28% do risco individual de desenvolver DA (Hamer e Chida, 2009). Além disso, idosos com maior capacidade funcional apresentam maior modulação vagal (Wichi *et al.*, 2009).

A redução da capacidade funcional está associada à diminuição do desempenho cognitivo e da independência do idoso, ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, levando ao aumento do risco de morte (Kramer *et al.*, 2006). A VFC é medida e avaliada por técnicas simples, não invasivas e de baixo custo que avaliam a saúde e está associada às alterações do comportamento e à capacidade funcional (De Meersman, 1993; Wichi *et al.*, 2009). O uso associado dessas ferramentas pode auxiliar o acompanhamento clínico do estado de saúde global do paciente.

A presente dissertação será apresentada em dois estudos. Os objetivos e hipóteses estão detalhados a seguir.

### **Estudo 1: Índices da variabilidade da frequência cardíaca na demência: Uma revisão sistemática com análise quantitativa.**

Estudo aceito para publicação na Revista Current Alzheimer Research. Vanessa Pereira da Silva, Bruno Ribeiro Ramalho Oliveira, Roger Gomes Tavares Mello, Helena Moraes, Andrea Camaz Deslandes, Jerson Laks. Heart Rate Variability Indexes in Dementia: A Systematic Review with a Quantitative Analysis.

## **Estudo 2: Função autonômica e capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer: um estudo de corte transversal.**

O presente estudo será submetido para a Revista Internacional Alzheimer's & Dementia. Vanessa Pereira da Silva, Jerson Laks. Heart rate variability and functional ability in Alzheimer's disease: A cross-sectional study.

### **1.1- Objetivos**

**Estudo 1:** Através de um estudo de revisão sistemática e meta-análise:

- Investigar os índices da variabilidade da frequência cardíaca que melhor descrevem o controle cardiovascular autonômico em idosos com DA.
- Calcular o tamanho de efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência.

**Estudo 2:** Através de um estudo de corte transversal:

- Avaliar e comparar o controle cardiovascular autonômico através dos índices da VFC e a capacidade funcional em idosos com DA e idosos saudáveis;
- Investigar a associação entre o diagnóstico de DA e a capacidade funcional nas variações dos índices de VFC.

### **1.2- Hipóteses**

1. Idosos com DA apresentam menor VFC e capacidade funcional quando comparados ao grupo de idosos saudáveis;
2. Os índices de VFC estão associados à capacidade funcional em idosos;

### **1.3- Justificativa**

O desenvolvimento da doença de Alzheimer se dá por aspectos multifatoriais e representa um alto custo para a saúde pública (Stefanacci, 2011; Sosa-Ortiz *et al.*, 2012). Ao contrário dos fatores genético, outros fatores associados ao aumento do risco de doença cardiovascular, como a capacidade funcional, são modificáveis (Association, 2015). Sendo assim, o uso da variabilidade da frequência cardíaca, para avaliar o controle cardiovascular autonômico, e da avaliação da capacidade funcional podem favorecer um melhor prognóstico do estado de saúde global do paciente com DA. Profissionais da saúde poderão avaliar seus pacientes comparando com outros dados clínicos e prever eventos de desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e cardiovascular. Este estudo pretende avançar o conhecimento da relação entre a capacidade funcional e o controle autonômico em idosos com DA.

## **2 -REVISÃO DE LITERATURA**

### 2.1. Controle Cardiovascular Autonômico

O SNA é formado pelo sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP) que são controlados por centros localizados na medula espinhal, no tronco encefálico e no hipotálamo. As fibras simpáticas emergem da região tóraco-lombar, inervando o coração, músculos lisos e glândulas sudoríparas. As fibras parassimpáticas originam-se no tronco encefálico, sendo que 75% destas fibras partem do nervo vago e inervam estruturas do tórax, abdômen e regiões pélvicas (Mcardle *et al.*, 2008; Guyton e Edward, 2011).

As fibras simpáticas e parassimpáticas são formadas por neurônios pré- e pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos e comunicam-se com os neurônios pós-ganglionares através de receptores nicotínicos, que são canais iônicos na membrana plasmática de algumas células, cuja abertura é disparada pelo neurotransmissor acetilcolina. Já os neurônios

pós-ganglionares simpáticos podem ser colinérgicos, comunicando-se através de receptores muscarínicos, que são receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, localizados nas células efetoras ou adrenérgicos ligando-se aos receptores alfa e beta, situados também nas células efetoras. Os neurônios parassimpáticos são colinérgicos e ativam as células efetoras através de receptores muscarínicos (Guyton e Edward, 2011).

No sistema cardiovascular, a interação entre os ramos simpáticos e parassimpáticos do SNA permitem a regulação autonômica cardíaca (Allen *et al.*, 2007). Os ramos simpáticos distribuídos sobre os átrios e ventrículos são responsáveis pelo aumento da frequência (cronotropismo) e contratilidade (inotropismo) cardíaca. Os ramos parassimpáticos estão concentrados apenas sobre o nodo sinoatrial e são responsáveis pelo efeito de bradicardia (Mcardle *et al.*, 2008).

A regulação do sistema cardiovascular ocorre pela integração de informações periféricas e centrais. A influência do SNA sobre o coração depende de informações que partem dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (Michellini e Stern, 2009; Martins-Pinge, 2011). Estes ajustes dinâmicos modulam a atividade elétrica cardíaca promovendo o aumento ou a diminuição das fases de despolarização e repolarização de átrios e ventrículos.

A atividade elétrica cardíaca inicia-se com um impulso gerado no nódulo sinusal, que é distribuído pelos átrios, resultando na despolarização atrial, representada no eletrocardiograma (ECG) pela onda P. Este impulso é conduzido aos ventrículos por meio do nódulo atrioventricular e distribuído pelas fibras de Purkinje, resultando na despolarização dos ventrículos, a qual é representada pelas ondas Q, R e S, formando o complexo QRS. A repolarização ventricular é representada pela onda T (Mcardle *et al.*, 2008). O impulso elétrico cardíaco sofre oscilações definidas como VFC, que são alterações normais que indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, a respiração, o exercício físico, o estresse mental, as alterações hemodinâmicas e metabólicas, o sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças (Thayer *et al.*, 2009).

O controle cardiovascular autonômico é dado por uma conexão bidirecional entre SNC-SNA e está fundamentada em mecanismos fisiológicos descritos pela teoria Polivagal e pelo modelo de integração neurovisceral (Thayer e Lane, 2000; Porges, 2001). De acordo com essas teorias, as adaptações filogenéticas do SNA atribuem ao SNP duas ramificações com origens e estruturas distintas (Porges, 2001). Um ramo não mielinizado de origem no núcleo motor dorsal e outro mielinizado no núcleo ambíguo, conectados ao núcleo paraventricular do hipotálamo, via núcleo trato solitário, aumentam a flexibilidade do sistema vagal (Thayer e Lane, 2000). Favorecendo um predomínio tônico inibitório na regulação autonômica em equilíbrio homeostático (Thayer e Sternberg, 2006). Estruturalmente, a rede autonômica central inclui o córtex anterior cingulado, insular e ventromedial pré-frontal, o núcleo central da amígdala, núcleo paraventricular do hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, núcleo parabranquial, núcleo trato solitário, núcleo ambíguo, medula ventrolateral, ventromedial e campo tegmental (Thayer e Lane, 2000).

A evolução do SNA aumentou a complexidade do sistema permitindo uma maior integração deste sistema com outros sistemas fisiológicos que respondem ao estresse, incluindo córtex, o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), o sistema imunológico e os neuropeptídeos como a vasopressina e a ocitocina (Porges, 2001). Oscilações do ritmo cardíaco, mecanismos de regulação da glicose, processos inflamatórios e a regulação do eixo HPA são exemplos de circuitos associados à atividade parassimpática (Thayer e Sternberg, 2006).

A flexibilidade do complexo vagal possibilita a interação de dois mecanismos neurais responsáveis pelo controle circulatório, o "*feed-forward*" e o "*feed-back*" (Noakes *et al.*, 2005). O primeiro refere-se aos centros superiores do cérebro, como regiões do córtex motor e do hipotálamo, que gerenciam as informações vindas de receptores periféricos, e o segundo é o responsável por enviar as informações da periferia ao comando central (Micheline e Stern, 2009; Parry *et al.*, 2011). Essas interações são facilitadas por outro mecanismo chamado "neurocepção". O termo descreve circuitos neurais, diferentes da percepção, capazes de distinguir quando características viscerais ou do ambiente são seguras, perigosas ou ameaçam a sobrevivência do organismo (Porges, 2009; Porges, 2012). A neurocepção atribui ao sistema vagal a função

de neuroproteção, ou seja, quando o organismo está sob predomínio tônico inibitório há uma diminuição da vulnerabilidade ao estresse.

O sistema vagal é um fator de neuroproteção que ajusta mecanismos centrais e periféricos em função das demandas metabólicas exigidas pelo ambiente (Thayer e Lane, 2000). As estratégias de resposta do SNA seguem uma hierarquia filogenética, iniciadas pela ativação de estruturas modernas do vago (vago ventral, mecanismo neuroprotetor), revertendo-se para as primitivas (vago dorsal, mecanismo de conservação) (Porges, 2012). Estes ajustes atendem, prioritariamente, às necessidades metabólicas do cérebro (Ratey e Hagerman, 2012). Os circuitos neurofisiológicos do sistema vagal aumentam a flexibilidade do cérebro de integrar informações centrais e periféricas, permitindo ajustes adequados aos desafios do ambiente (Porges, 2009). Deste modo, na DA o processo neurodegenerativo em regiões associadas ao controle autonômico e as alterações do sistema colinérgico podem favorecer ao aumento do desequilíbrio autonômico.

## 2.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC é a medida mais comum para avaliar o controle cardiovascular autonômico (Thayer e Lane, 2000). Frequentemente, a diminuição deste marcador está associada com estado de doença (Montano *et al.*, 2009). O controle fisiológico de um sistema saudável ocorre aparentemente de forma irregular, caracterizando a complexidade do sistema. Com o envelhecimento ou na doença, os sistemas fisiológicos apresentam maior regularidade associada à diminuição da complexidade (Kaplan *et al.*, 1991). Os índices de VFC são obtidos pela observação dos intervalos entre as ondas R, que podem ser captadas de forma não invasiva por um eletrocardiógrafo ou por frequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo. Os registros para análises dos índices de VFC podem ser obtidos em gravações de curta duração (2, 5 ou 15 min) ou longa duração (24 h), segundo Task Force (1996).

Por ser um método simples de avaliação da função autonômica, de baixo custo e não-invasivo, a medição da VFC requer o mínimo de cooperação dos pacientes quando comparada a outros testes de função autonômica. Deste modo, sua relevância clínica vem sendo amplamente investigada (Wang *et al.*,

1994; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Toledo e Junqueira, 2010). Diversos estudos investigam o papel da integração do SNA com outros sistemas, dentre eles destacam-se os que investigam a modulação e a variabilidade autonômica utilizando métodos lineares e as que se ocupam de quantificar a complexidade do sistema, através de análises não lineares (Schumacher, 2004).

Dentre os métodos lineares mais comuns para quantificação da VFC, destacam-se as análises das variações temporais no domínio do tempo e as análises de distribuição de potência no domínio da frequência. A análise das variações temporais dos intervalos RR, utilizando gravações de longa duração, podem ser feitas por método estatístico ou geométrico. O tratamento estatístico dos dados expressos em milissegundos é descrito por cinco índices: desvio padrão de todos os intervalos RR (SDRR); desvio padrão das médias dos intervalos RR a cada 5 min (SDARR), média do desvio padrão dos intervalos RR a cada 5 min (SDRRi), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes (RMSSD) e a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN50) (Aubert *et al.*, 2003; Schumacher, 2004; Sandercock e Brodie, 2006) . A análise geométrica é descrita pelo índice triangular e o TINN (*triangular interpolation of NN interval histogram*), de acordo com Task Force (1996). As medidas são uma expressão da média dos índices da VFC obtidos a partir de 24 h de gravação.

A função densidade espectral de potência, no domínio da frequência, é obtida por diversos estimadores, sendo eles paramétricos ou não paramétricos. Esses estimadores permitem a decomposição do sinal da VFC em diferentes bandas de frequências: componentes de altas frequências (acima de 0,15Hz) correspondentes à arritmia sinusal respiratória; componentes de baixas frequências (0,04-015Hz) que correspondem ao controle da pressão arterial; componentes de muito baixas frequências (abaixo de 0,04Hz) associados à regulação vasomotora periférica. A transformada de Fourier é o método paramétrico de análise da densidade da potência espectral mais comum na literatura. As três bandas de frequências são normalmente identificadas como *High Frequency* (HF), *Low Frequency* (LF), *Very Low Frequency* (VLF) (Perini e Veicsteinas, 2003; Fronchetti *et al.*, 2006; Sandercock e Brodie, 2006; Vanderlei *et al.*, 2009).

Conforme observado a partir de experimentos com estimulação elétrica, bloqueio de receptores e vagotomia, o componente de alta frequência (HF) é resultado da influência vagal sob o nodo sino atrial. Já o componente de baixa frequência (LF) e a razão LF/HF seria resultado da ativação autonômica simpática e parassimpática (Martins-Pinge, 2011)

Apesar de importantes, os modelos lineares são limitados, dado que a dinâmica das variáveis cardiovasculares é caracteristicamente não linear. Deste modo, os modelos não lineares auxiliam na extração destas informações e, diferente das medidas lineares que possibilitam uma estimativa dos componentes simpático e parassimpático da modulação autonômica, as medidas não lineares quantificam a regularidade da série de intervalos RR, (Goldberger, 1996). Estudos em idosos mostram que uma maior irregularidade do sistema está associada à saúde (Kaplan *et al.*, 1991). Dentre os métodos não lineares, a análise de entropia aproximada (ApEn) é uma família de parâmetros e estatísticas que quantificam a regularidade de uma série de dados, com desenvolvimento dentro da matemática teórica e inúmeras aplicações em diversos contextos biológicos. ApEn é uma medida complementar à análise espectral, proporcionando uma capacidade discriminatória eficaz para os casos em que as medidas lineares apresentam diferenças mínimas (Pincus, 2001). Este método permite a análise de séries temporais tipicamente curtas, de no mínimo 100 amostras, e sua fórmula é amplamente aplicável e estatisticamente válida para quantificar a mudança de complexidade (Pincus, 2001). A análise da densidade espectral de potência supõe que o sistema seja linear (Malliani *et al.*, 1991). Porém, cabe ressaltar que os ritmos fisiológicos como as flutuações da frequência cardíaca são, aparentemente, gerados por processos não lineares, com oscilações imprevisíveis. (Kaplan *et al.*, 1991). A ApEn permite analisar pequenas variações nas oscilações dos intervalos RR (Pincus, 2001).

### 2.3. Doença de Alzheimer e Função Autonômica

A demência é definida como déficit cognitivo global em áreas de memória, aprendizagem, linguagem, função viso-espacial, função executiva e outros aspectos da cognição e deve ser grave o suficiente para afetar o funcionamento das tarefas diárias (Fillit *et al.*, 2008; Dias *et al.*, 2013). A DA é a forma mais

prevalente de demência, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva (Zakrzewska-Pniewska *et al.*, 2012; Matta Mello Portugal *et al.*, 2013). Transtornos neuropsiquiátricos são comuns na doença e estão dentre eles os sintomas de depressão, que acometem pelo menos 50% dos pacientes, ansiedade, distúrbios do sono, agressividade e psicose (Sereniki *et al.*, 2008).

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é clínico, isto é, depende da avaliação feita por um médico, que irá definir, a partir de exames e da história do paciente, qual a principal hipótese para a causa da demência. A fisiopatologia da DA é caracterizada por alterações no meio intracelular, pela hiperfosforilação da proteína Tau, levando a formação de emaranhados neurofibrilares; e alterações no meio extracelular pela produção, agregação e deposição da substância  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), formando placas senis levando à morte celular, principalmente, na região hipocampal, principal área relacionada à memória (Ballard *et al.*, 2011). Essas alterações também levam à disfunção do sistema colinérgico, caracterizada pela diminuição dos níveis de acetilcolina e de sua transmissão, sendo isto apontado como uma causa para o prejuízo cognitivo e das possíveis alterações no sistema cardiovascular autônomo (Sereniki *et al.*, 2008).

A doença também afeta estruturas como neocórtex, hipotálamo, lócus ceruleus, sistema límbico, córtex insular e compromete a relação entre as funções cerebrais superiores e autonômicas (Engelhardt *et al.*, 2008). Haja vista que muitas dessas estruturas e sistemas estão implicadas na função do sistema nervoso autônomo, é comum em pacientes com DA a insuficiência autonômica caracterizada pelos sintomas tontura, hipotensão postural, síncope e quedas. Além disso, outros sintomas, tais como fadiga, secura da boca, constipação e retenção urinária podem ser causados pela perda do equilíbrio autônomo (Low *et al.*, 1995; Ballard *et al.*, 1998)

A disfunção autonômica está associada a diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e demência (Association, 2015). Além disso, há um aumento da incidência da DA em idosos com doenças cardiovasculares (Newman *et al.*, 2005). A conexão bidirecional entre SNC-SNA tem ampliado o interesse de diversos pesquisadores acerca do papel da integração autonômica em diferentes sistemas envolvidos na regulação da

glicose, em processos inflamatórios, na regulação do eixo HPA, no metabolismo e na cognição. (Thayer e Sternberg, 2006; Montano *et al.*, 2009).

A conexão bidirecional é caracterizada pelo predomínio do SNP sobre o SNS, o chamado balanço simpatovagal ou equilíbrio autonômico vagal (De Meersman e Stein, 2007). Deste modo, a regulação autonômica no equilíbrio homeostático ocorre por predomínio tônico inibitório (Thayer e Sternberg, 2006). Entretanto, com o envelhecimento há uma inversão do balanço simpatovagal caracterizada pelo aumento da atividade simpática, o que está associado ao aumento do risco de morte (De Meersman, 1993).

#### 2.4. Capacidade Funcional, DA e VFC

Dentre as alterações no estilo de vida com eficácia comprovada na prevenção de DA, o exercício físico foi selecionado como uma das cinco práticas mais importantes (Pope *et al.*, 2003). O baixo condicionamento físico leva à incapacidade funcional e perda da independência em idosos. (Ballard *et al.*, 2011). Apesar de estudos epidemiológicos associarem o exercício físico a diminuição do risco de desenvolver DA, as bases biológicas destes benefícios permanecem inconclusivas (Wolf *et al.*, 2006). A prática regular de exercícios está associada ao aumento da atividade vagal e ao aumento da VFC (Carter *et al.*, 2003).

A VFC é um biomarcador do envelhecimento (De Meersman e Stein, 2007) e, também, do condicionamento físico (De Meersman, 1993). A análise da VFC tem se mostrado uma ferramenta satisfatória para avaliar a eficiência das adaptações autonômicas cardiovasculares (Brunetto *et al.*, 2005; Fronchetti *et al.*, 2006; Cervantes Blásquez *et al.*, 2009; Vanderlei *et al.*, 2009). O exercício físico regular promove alterações no equilíbrio cardiovascular autonômico caracterizado por uma predominância do componente parassimpático sobre o simpático (Martins-Pinge, 2011). O exercício altera o comando central, a ativação do reflexo dos barorreceptores e o reflexo de contração muscular (Carter *et al.*, 2003). Dentre as principais adaptações observadas com o exercício estão as alterações estruturais e funcionais na porção rostral ventrolateral do bulbo, no núcleo trato solitário e no núcleo paraventricular do hipotálamo. Essas regiões desempenham um papel fundamental na regulação

do controle cardiovascular autonômico (Michelini e Stern, 2009; Martins-Pinge, 2011).

Com o avanço da idade ocorre uma inversão do balanço simpátovagal, caracterizado pelo predomínio da atividade simpática (De Meersman, 1993). Em idosos com DA essa inversão pode estar associada ao déficit do sistema colinérgico. Estudos de corte transversal comparando idosos sedentários e ativos mostraram que a melhor capacidade funcional do idoso está relacionada ao aumento da VFC (Wichi *et al.*, 2009). Deste modo, uma boa aptidão cardiorrespiratória está associada ao aumento da atividade vagal e isso apoia a hipótese de que o controle cardíaco vagal está relacionado à aptidão aeróbia (Wichi *et al.*, 2009).

O exercício físico, também, promove adaptações funcionais e estruturais no córtex pré-frontal melhorando a função cognitiva (Hansen *et al.*, 2004; Ratey e Loehr, 2011). Foram observadas alterações da neuroplasticidade das projeções entre núcleo paraventricular e núcleo trato-solitário e a presença da ativação de vias ocitocinérgicas, durante o exercício em indivíduos treinados (Michelini e Stern, 2009; Martins-Pinge, 2011). Essas alterações estão associadas ao predomínio da atividade vagal e aprimoram a integração e flexibilidade dos circuitos neurais.

Eggermont *et al.* (2006) associaram a melhora cognitiva ao aumento da perfusão e do metabolismo cerebral gerados pelo exercício. Na DA há uma diminuição do metabolismo de glicose e hipoperfusão em áreas do córtex temporo-parietal. Mais especificamente, pacientes com DA teriam uma menor perfusão em áreas do circuito amígdala-hipocampo, córtex cingulado anterior e posterior, e tálamo anterior. O declínio cognitivo é correlacionado significativamente com a hipoperfusão em DA. Um dos mecanismos possíveis seria uma disfunção do óxido nítrico, resultando em alteração da hemodinâmica e da função dos neurotransmissores. O exercício físico atuaria melhorando a perfusão cerebral através do aumento da produção de óxido nítrico, além de um aumento da atividade anti-inflamatória e da produção de acetilcolina (Eggermont *et al.*, 2006). Além disso, a diminuição dos níveis de acetilcolina e a redução da transmissão colinérgica são as principais causas do prejuízo cognitivo e das alterações no sistema cardiovascular autonômico na DA (Engelhardt *et al.*, 2008; **Sereniki *et al.*, 2008**).

Apesar das pesquisas nesta área serem recentes e pouco se conhecer sobre mecanismos e eficiência do exercício físico na proteção e tratamento da DA, os resultados são promissores. Diversos estudos relataram a relação da prática regular de exercício físico com menor prevalência/incidência de demências e declínio cognitivo (Colcombe e Kramer, 2003; Teri *et al.*, 2003; Abbott *et al.*, 2004; Weuve *et al.*, 2004; Larson *et al.*, 2006). Um recente estudo prospectivo mostrou que o risco de desenvolver demência foi 32% menor no grupo que realizava exercícios regularmente quando comparado ao grupo sedentário (Hamer e Chida, 2009). Um estudo de intervenção em idosos com DA mostrou que a prática regular de exercício físico diminui o número de internações, os sintomas depressivos e melhora a qualidade de vida do paciente (Teri *et al.*, 2003).

### 3 - ESTUDO 1

#### **Índices variabilidade da frequência cardíaca na demência: Uma revisão sistemática com análise quantitativa.**

Estudo aceito para publicação na Revista Current Alzheimer research. Vanessa Pereira da Silva, Bruno Ribeiro Ramalho Oliveira, Roger Gomes Tavares Mello, Helena Moraes, Andrea Camaz Deslandes, Jerson Laks. *Heart Rate Variability Indexes in Dementia: A Systematic Review with a Quantitative Analysis.*

#### **3.1. RESUMO**

**Introdução:** A diminuição da VFC indica uma baixa atividade vagal e pode estar associada com o desenvolvimento de demência. O processo neurodegenerativo pode influenciar a regulação autonômica cardiovascular.

**Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi investigar a magnitude do tamanho do efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência.

**Métodos:** Foram utilizadas as seguintes bases de dados, PubMed (Medline), Web of Science, Scopus, Scielo, Lilacs e APA Psycnet. Foram incluídos artigos originais completos publicados em Inglês ou Português, que investigassem a associação entre a disfunção autonômica e demência, utilizando os índices de VFC.

**Resultados:** A pesquisa identificou 97 artigos potencialmente relevantes. Após o rastreamento do texto completo, oito artigos foram incluídos na análise qualitativa e seis foram incluídos na análise quantitativa. Quase todos os índices apresentaram tamanho de efeito negativo para todos os tipos de demência e comprometimento cognitivo leve. A banda de alta frequência da função densidade espectral de potência foi o índice mais utilizado, sendo relatado por 6 estudos. A meta-análise com a banda de alta frequência em pacientes com DA apresentou grande heterogeneidade e resultados inconsistentes.

**Conclusão:** O tamanho de efeito negativo sugere uma disfunção autonômica em todos os tipos de demência, bem como no transtorno cognitivo leve. No entanto, são necessárias análises mais aprofundadas para reforçar este resultado.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso autonômico, Disfunção autonômica, Sistema nervoso parassimpático, Demência, Neurodegeneração, Doença de Alzheimer.

## ABSTRACT

**Background:** Decreased HRV indexes indicate a low vagal activity and may be associated with development of dementia. The neurodegenerative process is associated with the cardiovascular autonomic control.

**Objective:** The aim of this systematic review was to investigate the effect size magnitude of the HRV indexes in the evaluation of autonomic dysfunction in elderly people with dementia.

**Methods:** PubMed (Medline), Web of Science, Scopus, Scielo, Lilacs, and PsycInfo were consulted. Complete original articles published in English or Portuguese, investigating the association between autonomic dysfunction and dementia, using the HRV indexes were included.

**Results:** The search identified 97 potentially relevant articles. After screening the full text, eight articles were included in the qualitative analysis and six were included in the quantitative analysis. Almost all indexes showed a negative ES for all types of dementia and mild cognitive impairment. The most common frequency band of the power spectrum density function was the high frequency, which was reported by six studies. The meta-analysis of high frequency power in AD group showed a high heterogeneity and inconsistent results.

**Conclusion:** The negative effect size suggests an autonomic dysfunction in all types of dementia as well as mild cognitive impairment. However it is necessary more analysis to support this result.

**Keywords:** Autonomic nervous system, Autonomic dysfunction, Parasympathetic nervous system, Dementia, Neurodegeneration, Alzheimer's disease

### 3.2. Introdução

A VFC é um marcador do controle cardiovascular autonômico (Thayer *et al.*, 2009). A redução dos índices de VFC indica uma baixa atividade vagal e está associada ao desenvolvimento de várias doenças tais como diabetes, doença cardiovascular, câncer e DA (Thayer *et al.*, 2010). A medição da VFC é uma técnica não invasiva e tem sido recomendada para avaliar a disfunção autonômica na demência (Femminella *et al.*, 2014).

A demência é um processo neurodegenerativo que afeta a memória, o comportamento social e as atividades de vida diária (Dening e Babu Sandilyan, 2015). O processo neurodegenerativo pode variar de leve a grave (Allan *et al.*, 2006) e esta evolução pode contribuir ainda mais para o desenvolvimento de disfunção autonômica em todos os estágios de demência (Collins *et al.*, 2012). Uma baixa VFC é um potencial marcador de doença e indica uma flexibilidade reduzida do sistema em responder a um estresse (Thayer e Lane, 2007). Embora poucos estudos tenham utilizado a VFC para avaliar a disfunção autonômica em diferentes tipos de demência, é possível inferir que a disfunção autonômica na demência está associada à síncope vaso vagal, tonturas e hipotensão postural (Collins *et al.*, 2012).

A existência de diversas medidas de VFC é um fator potencial para conclusões incorretas. O termo VFC é aceito para descrever variações tanto dos batimentos instantâneos como das oscilações nos intervalos RR. Para permitir comparações adequadas, um grupo europeu padronizou o termo como oscilação do intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos. Além disso, a VFC pode ser avaliada por uma série de métodos, incluindo medidas no domínio do tempo, da frequência pela densidade espectral de potências e pelos métodos não lineares (Task Force, 1996).

A relação entre a VFC e a disfunção autonômica em pessoas com demência ainda é controversa, já que alguns estudos encontraram uma diferença significativa entre o grupo com demência e o controle (Giubilei *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2006; Idiaquez e Roman, 2011), enquanto outros têm observado resultados não significativos (Allan *et al.*, 2006). No entanto, a identificação de biomarcadores que possam contribuir para identificar o desenvolvimento da doença na fase pré-clínica poderia facilitar uma intervenção mais precoce e

talvez evitar a ocorrência de fenômenos clínicos adversos (Kim *et al.*, 2006; Femminella *et al.*, 2014). Deste modo, o objetivo desta revisão sistemática foi investigar a magnitude do tamanho do efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência.

### 3.3. Métodos

#### 3.3.1. Fontes de informação

As seguintes bases de dados foram utilizadas para a pesquisa: PubMed (Medline), Web of Science, Scopus, SciELO (Scientific Electronic Library), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e APA Psycnet (American Psychological Association). Estudos publicados até dezembro de 2015 foram incluídos.

#### 3.3.2. Busca

Foram adotadas as orientações do manual Prisma para a elaboração da presente revisão sistemática (Liberati *et al.*, 2009). Dois autores independentes realizaram a busca. Um terceiro pesquisador foi solicitado quando havia opiniões discordantes. A pesquisa foi realizada de acordo com as estratégias sugeridas pela base de dados Medline, usando a combinação dos seguintes MESH terms: autonomic nervous system, autonomic dysfunction, heart rate, dementia, Alzheimer disease, "vascular dementia", "Lewy bodies", "Lewy body", "mild cognitive impairment" e usamos o termo: heart rate variability. Os detalhes da busca foram: Search (((("autonomic nervous system"[MeSH Terms] OR ("autonomic"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "autonomic nervous system"[All Fields]) AND (("autonomic nervous system"[MeSH Terms] OR ("autonomic"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "autonomic nervous system"[All Fields] OR "autonomic"[All Fields]) AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields]))) AND ("heart rate"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "heart rate"[All Fields])) OR "heart rate variability"[All Fields]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields]) on PubMed, Web of science, Lilacs, PsycInfo

and Scopus databases. Também foi utilizada a combinação de palavras: heart rate variability AND dementia, na base de dados Scielo.

### **3.3.3. Seleção do estudo**

Foram incluídos estudos que preencheram os seguintes critérios: (1) artigo original publicado em inglês ou português, (2) que investigaram a associação entre a disfunção autonômica e DA ou (e) demência vascular (DV) ou (e) demência de corpos de Lewy (DCL) ou (e) comprometimento cognitivo leve (CCL), (3) usaram os índices de VFC, (4) relataram os índices no domínio do tempo, nas bandas de frequência da função de densidade espectral de potência ou usaram método não linear de acordo com as recomendações do força tarefa europeia, e (5) incluíram um grupo controle. Foram excluídos os estudos com intervenção farmacêutica, de revisão e de outros índices de VFC.

### **3.3.4. Processo de Coleta de Dados**

Em relação às características dos participantes, foram analisadas as seguintes informações: idade, sexo, estado cognitivo, critérios de inclusão e exclusão, uso de medicamentos, duração da doença e outras comorbidades como transtorno depressivo maior ou sintomas depressivos, e aquelas associadas ao processo de envelhecimento como hipertensão e diabetes. As instruções dadas aos participantes em cada estudo original também foram analisadas na presente revisão. Os procedimentos e os métodos utilizados para analisar a VFC incluíram a duração da gravação (de longo ou curto prazo), posição (supina ou em pé), o horário da gravação, a técnica utilizada para análise espectral e as variáveis analisadas nos domínios do tempo e da frequência.

### 3.3.5. Análise estatística

O tamanho de efeito de Cohen foi calculado, uma vez que a magnitude do efeito poderia fornecer informações clínicas relevantes sobre os resultados dos estudos originais (Batterham e Hopkins, 2006). O tamanho do efeito foi interpretado da seguinte forma: pequeno  $0,2 < d < 0,3$ ; moderado  $0,5 < d < 0,8$ ; grande  $d \geq 0,8$  (Cohen e Jacob, 1988). A fórmula aplicada sobre os dados foi:

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$$

onde  $\bar{x}_1$  e  $\bar{x}_2$  são a variabilidade da frequência cardíaca média no grupo demência e controle, respectivamente, e  $s$  é o desvio padrão combinado. O grupo controle foi utilizado como a condição de referência para comparação.

A média e desvio padrão dos índices da VFC foram obtidos a partir de cada estudo, por contato com os autores (quando os dados não estavam disponíveis no artigo) ou usando uma das fórmulas apresentadas a seguir (Higgins e Green, 2011):

(1) *para converter o erro padrão (EP) para desvio padrão (DP):*

$$DP = EP \times \sqrt{n}$$

(2) *para converter 95% de intervalo de confiança em desvio padrão:*

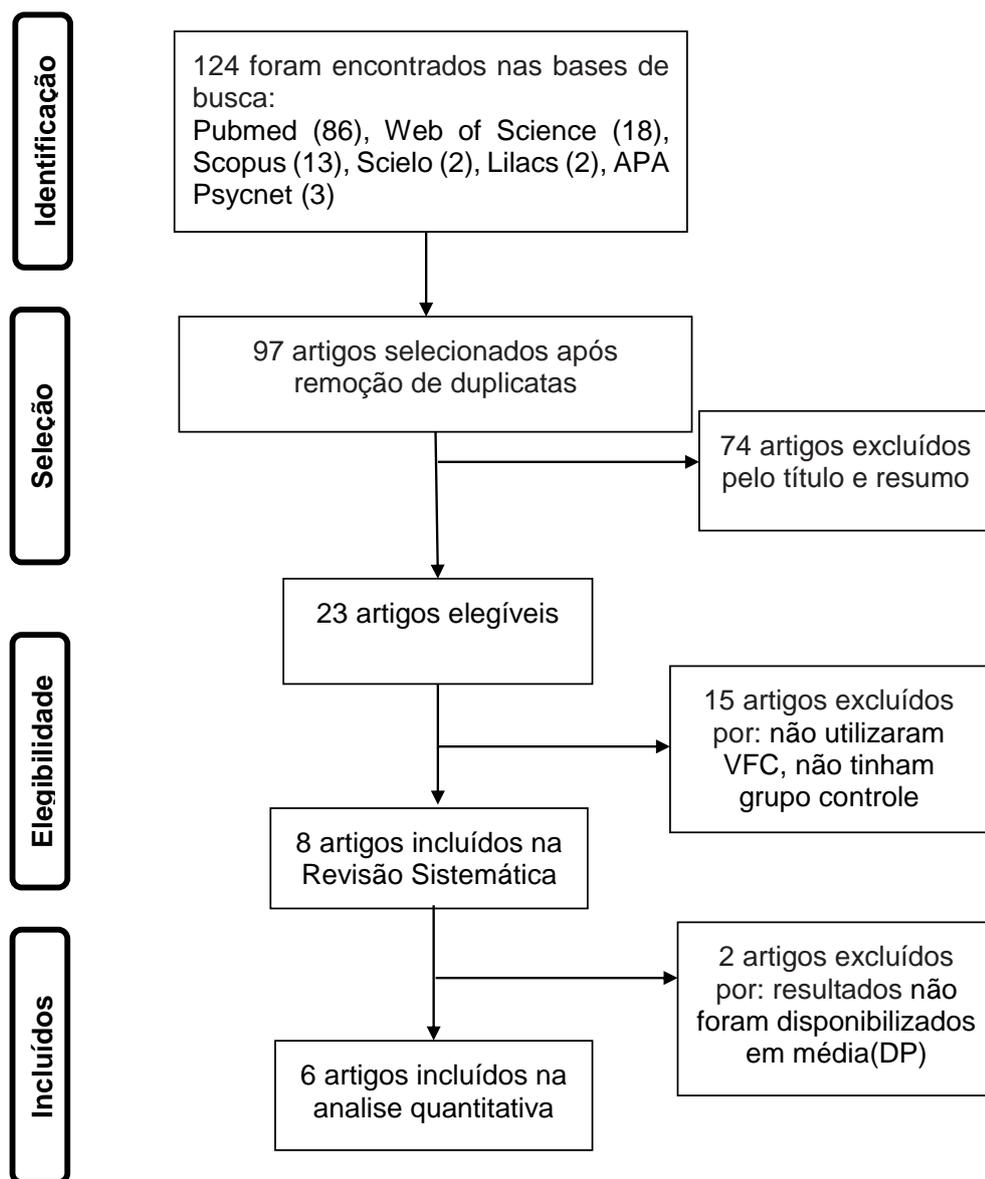
$$DP = \sqrt{n} \times \frac{(\text{limite máximo} - \text{limite mínimo})}{3.92}$$

Para adicionar informações foi realizada uma meta-análise quando pelo menos dois estudos avaliaram a mesma medida. Utilizamos a diferença média padronizada (SMD) para avaliar as seguintes variáveis, separadamente: desvio padrão dos intervalos RR, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, banda de baixa frequência (*Low*

*frequency*), banda de alta frequência (*High frequency*), potência total, razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência. (Higgins e Green, 2011). Dada a heterogeneidade dos estudos, foi utilizado um modelo de efeito aleatório. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran (valor de  $p > 0,10$  no teste Q reflete uma ausência de heterogeneidade entre os estudos) e a inconsistência usando o  $I^2$  (valores acima de 50% foram classificados como "heterogeneidade considerável"). Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% para estimar a precisão das estimativas.

### **3.4. Resultados**

A busca inicial da literatura identificou 97 artigos potencialmente relevantes, dos quais 23 foram avaliados. Depois da leitura completa dos textos, 15 artigos foram excluídos por não analisarem a VFC ou por não ter grupo controle. Finalmente, 8 artigos preencheram os critérios de inclusão (Giubilei *et al.*, 1998; Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Collins *et al.*, 2012; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015), e 6 foram incluídos na análise quantitativa (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015) (Figura 1).



**Fig 1.** Fluxograma da seleção do estudo.

Dos 6 estudos de corte transversal (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Collins *et al.*, 2012; Kasanuki *et al.*, 2015), um estudo de caso-controle (Nicolini *et al.*, 2014) e um estudo de intervenção (Giubilei *et al.*, 1998), um total de 436 pacientes com diagnóstico de demência foram avaliados (150 DA, 66 homens, 84 mulheres; 176 CCL, 86 homens, 90 mulheres; 50 DV, 36 homens, 14 mulheres; 60 DCL, 33 homens, 27 mulheres, com idade superior a 55 anos). A disfunção autonômica na DA foi investigada por seis estudos, ao passo que dois estudos investigaram DV, três estudos CCL, e dois estudos DCL. Dos oito estudos

observados nesta revisão, sete apresentaram uma diminuição, em pelo menos um índice autonômico da VFC em pacientes com demência (Giubilei *et al.*, 1998; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Collins *et al.*, 2012; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015) (Tabela 1).

A banda de alta frequência foi a variável mais analisada entre as obtidas pela função densidade espectral de potência, sendo avaliado em 6 estudos (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015). Além disso, também foram avaliadas as seguintes variáveis: razão entre os bandas de baixa frequência e alta frequência, banda de baixa frequência (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015), potência total (Allan *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015), desvio padrão de todos os intervalos RR e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015). Os outros índices, tais como a banda de frequência muito baixa, desvio padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 min, a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 min, o número de diferenças entre intervalos RR sucessivos maior de 50 ms e o coeficiente de variação dos intervalos foram menos investigados. Não foram identificados estudos com métodos não lineares.

Considerando a variedade de índices de VFC para avaliar o mesmo fenômeno, a disfunção autonômica, utilizamos a análise quantitativa do tamanho de efeito Cohen a fim de adicionar uma informação quantitativa mais robusta sobre os índices de VFC na demência e fornecer informações úteis para o leitor. A análise incluiu os valores de média e desvio padrão de todos os dados disponíveis. São eles: desvio padrão de todos os intervalos RR, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, banda de baixa frequência, banda de alta frequência, potência total e a razão entre as bandas de frequências, de seis estudos disponíveis com gravação de 5 min de ECG em repouso na posição supina. Tamanho de efeito menores que 0,2, não foram relatados (Tabela 2).

**Tabela 1.** Descrição dos estudos incluídos.

Autor/ano	Grupo (N)	Idade (anos)	Estado cognitivo	Tempo de doença (meses)	Medicação	VFC		Resultado principal (demência Vs. Controle)
						Tempo	Frequência	
Giubilei <i>et al.</i> 1998 <sup>c</sup>	DA (12) C (10)	DA: 65,7(6,2); C: 62,4(5,1)	DA: 18,4(3,6), C:29,6(0,5) <sup>1</sup>	DA: 23(10)	não	-	TP, VLF, LF, HF, LF/HF	*DA: < TP, < VLF, < LF, < HF
Allan <i>et al.</i> 2005 <sup>a</sup>	DA (14) DV (20) C (80)	DA: 77,2(6,2); DV: 81,4(5,0); C: 75,7(5,7)	DA: 18,4(4,3), DV: 18,6(6,1), C: 28,5(1,6) <sup>1</sup>	DA: 27(2-60), DV: 18(4-60)	não	-	TP, VLF, LF, HF, LF/HF	ns
Zulli <i>et al.</i> 2005 <sup>a</sup>	DA (33) CCL (39) C(29)	DA: 72,1(8,2); CCL: 70,0(7,2); C: 69,8(5,3)	DA: 19,0(4,3), CCL: 27,4(1,8), C: 28,8(1,3) <sup>1</sup>	nr	não	SDRR, SDARR, SDRR idx, RMSSD,	HF, LF, LF/HF	DA: < SDRR, < SDARR, < RMSSD, < LF, < HF
Allan <i>et al.</i> 2007 <sup>a</sup>	AD (39) DV (30) DCL (30) C (38)	DA:79(6); DV: 80(6); DCL: 75(7); C: 76(7)	DA: 59,4 (14,8), DV:63,4(19), DCL: 60,5(15,1), C: 93,9(4,7) <sup>2</sup>	DA: 32 (17-48); DV: 15(8-28); DCL: 21(12-44)	sim	-	TP, LF, HF	DA: ns, DCL: < LF
de Vilhena Toledo & Junqueira 2008 <sup>a</sup>	DA (22) C (24)	DA: 79,6(1,4); C: 68,6(1,6)	DA: 6,77 (0-20), C: (24-30) <sup>1</sup>	DA: 60	não	SDRR, CV(SDRR:mean), pNN50, RMSSD,	TP, VLF, LF, HF, LF/HF	DA: >LF nu (SUP), >LF/HF (SUP), <HF(STD)
Collins <i>et al.</i> 2012 <sup>a</sup>	CCL (97) C (36)	CCL:73 (69-77); C:71,5 (68-75)	CCL: 26 (24-28), C:29 (26-29,7) <sup>1</sup>	nr	sim	meanRR, SDRR, RMSSD, pNN50	VLF, LF, HF, TP	CCL: < HF
Nicolini <i>et al.</i> 2014 <sup>b</sup>	CCL (40) C (40)	CCL:79,4 (5,3); C: 77,8(4,5)	CCL: 26,8(2,0), C: 28,6(1,0) <sup>1</sup>	nr	não	-	LF, HF, LF/HF	CCL: < LF (STD), > HF (STD), < LF/HF (STD), > LF(PB), < HF(PB), > LF/HF (PB)
Kasanuki <i>et al.</i> 2015 <sup>a</sup>	DA (30) DCL (30) C (20)	DA: 79,6(5,6); DCL: 79,9(4,7); C: 77,2(4,8)	DA: 20,5(4,2), DCL: 18(4,2), C:30(0,7) <sup>1</sup>	DA: 30(18,7), DCL: 35(17,2)	nr	SDRR, RMSSD, pNN50	TP, VLF, LF, HF, LF/HF	DCL: < SDRR, < RMSSD, < pNN50, < VLF, < LF, < HF

<sup>a</sup>Estudo de corte transversal. <sup>b</sup> estudo de corte transversal caso-controle. <sup>c</sup>Estudo de intervenção. \*Apenas resultado do baseline. <sup>1</sup>Mini Exame do Estado Mental (MEEM). <sup>2</sup> CAMCOG. DA: Doença de Alzheimer. DV: Demência Vascular. DCL: Doença de Corpus de Lewy. CCL: Comprometimento Cognitivo Leve. C: grupo controle. médiaRR: média de todos intervalos RR. SDRR: Desvio padrão de todos os intervalos RR gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. SDARR: desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. SDRR IDX: média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expresso em milissegundos. RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms. CV: coeficiente de variação dos intervalos RR. LF: componente de baixa frequência (*Low frequency*); VLF: componente de frequência muito baixa (*Very low frequency*). HF: componente alta frequência (*High*)

*frequency*). TP: potência total. LF / HF: razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência . SUP: posição deitado (*supine*). STD: posição em pé (*stand*). RC: Respiração Controlada. (>) maior que o controle. (<) menor que o controle. nr: não reportado. ns: não significativo.

Tabela 2. Tamanho de efeito dos índices de VFC em idosos com demência.

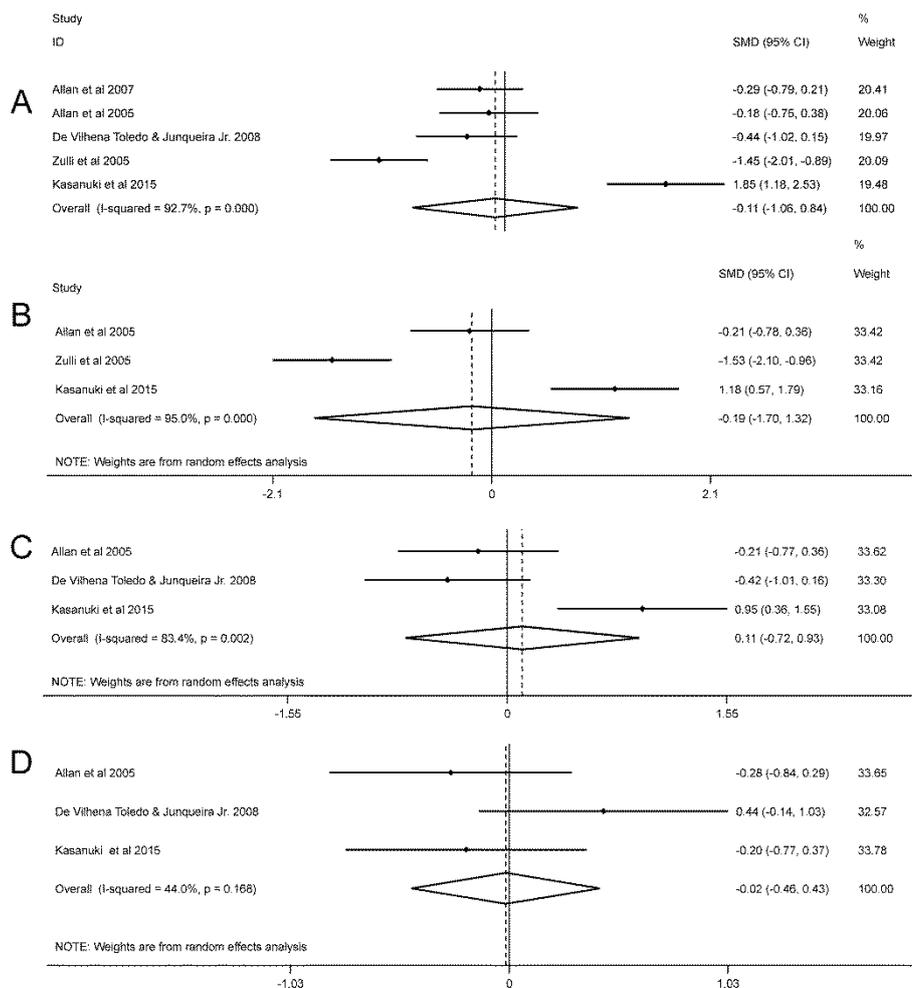
Índices	Autor/ano	Diagnóstico	Demência		Controle		Cohen's d	Classificação
			N	média(DP)	N	média(DP)		
SDRR (ms)	Zulli <i>et al.</i> 2005	DA	33	110,4(26)	29	127,8(25,9)	-0,67	M
	de Vilhena Toledo & Junqueira 2008	DA	22	25,7(9,85)	24	30,1(13,6)	-0,37	P
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	21,5(9,3)	20	37,8(19,1)	-1,15	G
RMSSD (ms)	Zulli <i>et al.</i> 2005	DA	33	18,8(6,9)	29	26,7(7,7)	-1,08	G
	de Vilhena Toledo & Junqueira 2008	DA	22	14(7,5)	24	17,6(9,8)	-0,41	P
	Zulli <i>et al.</i> 2005	CCL	39	24,7(7,7)	29	26,7(7,7)	-0,26	P
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	14,2(8,7)	20	25,4(17,1)	-0,86	G
LF (ms <sup>2</sup> )	Allan <i>et al.</i> 2005	DA	14	224,6(199,2)	80	328,6(526,5)	-0,26	P
	Zulli <i>et al.</i> 2005	DA	33	109,8(87,4)	29	299,6(156,1)	-1,5	G
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DA	30	297,3(53,8)	20	237,6(45,3)	1,2	G
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	54,9(9,2)	20	237,6(45,3)	-6,7	G
HF (ms <sup>2</sup> )	Allan <i>et al.</i> 2005	DA	14	145,6(154,3)	80	230,1(491,2)	-0,23	P
	Zulli <i>et al.</i> 2005	DA	33	15,1(21,7)	29	143,5(127,5)	-1,4	G
	Allan <i>et al.</i> 2007	DA	32	165(192)	31	293(600,4)	-0,29	P
	de Vilhena Toledo & Junqueira 2008	DA	22	15,1(18,3)	24	28(36,74)	-0,44	P
TP (ms <sup>2</sup> )	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DA	30	313,7(99)	20	169,2(20,6)	2,42	G
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	78,6(44,6)	20	169,2(20,6)	-2,78	G
	Allan <i>et al.</i> 2007	DCL	23	129(202,48)	31	293(600,4)	-0,41	P
	Zulli <i>et al.</i> 2005	CCL	39	107,7(71,5)	29	143,5(127,5)	-0,36	P
	Nicolini <i>et al.</i> 2014	CCL	40	159,3(174,7)	40	222,6(438,3)	-0,21	P
	Allan <i>et al.</i> 2005	DA	14	621,12(570,6)	80	894,52(1418)	-0,25	P
	Allan <i>et al.</i> 2007	DA	32	820(975,5)	31	1003(1216)	-0,17	P
	de Vilhena Toledo & Junqueira 2008	DA	22	125(99,4)	24	183(165)	-0,42	P
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DA	30	924,3(92,8)	20	834,5(96,1)	0,95	G
	Allan <i>et al.</i> 2007	DCL	23	617(755,65)	31	1003(1216)	-0,4	P
LF/HF	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	279,3(40,6)	20	834,5(96,1)	-8,12	G
	Allan <i>et al.</i> 2005	DA	14	2,24(1,99)	80	3,51(4,91)	-0,34	P
	de Vilhena Toledo & Junqueira 2008	DA	22	3,66(2,39)	24	2,61(2,35)	0,44	P
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DA	30	1,8(1,9)	20	2,2(2,1)	-0,2	P
	Allan <i>et al.</i> 2005	VD	14	2,17(2,1)	80	3,51(4,91)	-0,38	P
	Zulli <i>et al.</i> 2005	CCL	39	2,9(1,5)	29	3,5(3,4)	-0,24	P
	Kasanuki <i>et al.</i> 2015	DCL	30	1,8(1)	20	2,2(2,1)	-0,26	P

SDRR: Desvio padrão de todos os intervalos RR gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos. LF: componente de baixa frequência (*Low frequency*). HF: componente alta frequência (*high frequency*). TP: potência total. LF / HF: razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência. DA: Doença de Alzheimer. DV: Demência Vasculosa. DCL: Doença de Corpos de Lewy. CCL: Comprometimento Cognitivo Leve. ms: milissegundos. P: Pequeno  $0.2 < d < 0.3$ . M: Moderado  $0.5 < d < 0.8$ . G: Grande  $d \geq 0.8$ .

Todos os índices incluídos na análise mostraram um tamanho de efeito negativo para todos os tipos de demência, com exceção de um estudo que mostrou uma magnitude positiva para a banda de baixa frequência, a banda de alta frequência e potência total no grupo DA (Kasanuki *et al.*, 2015). O tamanho de efeito variou entre os tipos de demência. Este mesmo estudo mostrou um

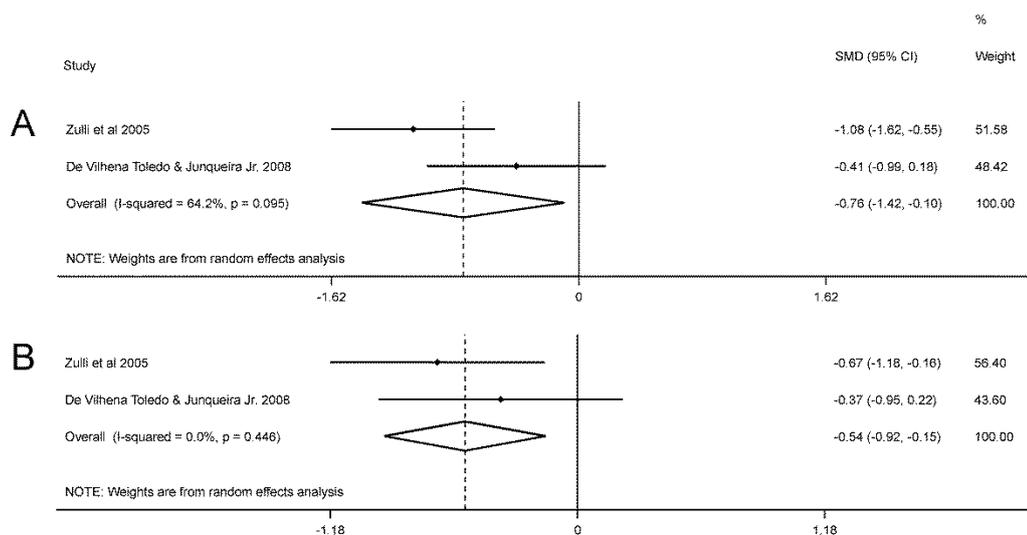
tamanho de efeito negativo grande para o desvio padrão dos intervalos RR, a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, a banda de baixa frequência, a banda de alta frequência e a potência total em pacientes com DCL. Cabe ressaltar que um estudo mostrou um tamanho de efeito negativo grande para a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, a banda de baixa frequência, a banda de alta frequência e tamanho de efeito moderado para o desvio padrão dos intervalos RR em pacientes com DA (Zulli *et al.*, 2005). Todos os estudos mostraram um tamanho de efeito pequeno para a razão entre as bandas de frequências. Os grupos CCL e DV mostraram um tamanho de efeito pequeno para todos os índices avaliados.

A meta-análise foi conduzida para avaliar a disfunção autonômica entre os grupos de DA e controle utilizando os seguintes índices de VFC disponíveis: o desvio padrão de todos os intervalos de RR (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008), a banda de alta frequência (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015), a banda de baixa frequência (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Kasanuki *et al.*, 2015), a potência total (Allan *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015) e a razão entre as bandas (Allan *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015). Uma heterogeneidade significativa entre os estudos, foi encontrado na meta-análise para a banda de alta frequência, a banda de baixa frequência e a potência total ( $Q = 55,06$ ,  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 92,74\%$ ;  $Q = 40,28$ ,  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 95\%$ ;  $Q = 12,01$ ,  $p = 0,002$ ;  $I^2 = 83,4\%$ , respectivamente) e o modelo de efeito aleatório utilizado não mostrou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,81$ ;  $p = 0,80$ ;  $p = 0,80$ , respectivamente) (Figura 2).



**Fig 2.** Meta-análise dos índices do domínio da frequência. Gráfico da comparação entre os grupos com doença de Alzheimer e idosos saudáveis. SMD: A diferença média padronizada. (A): banda de alta frequência; (B): banda de baixa frequência; (C): potência total; (D): razão entre as bandas de baixa e alta frequência.

Embora houvesse poucos estudos disponíveis, os índices no domínio do tempo mostraram uma menor atividade parassimpática para os pacientes com DA, expressa pelo menor desvio padrão dos intervalos RR e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (SMD = -0,54 (IC = -0,92 a -0,15); p = 0,006 e SMD = -0,76 (IC = -1,41 a -0,09); p = 0,025, respectivamente) (Figura 3). Usando todos os dados disponíveis para comparar os índices de VFC entre pacientes com DA e controles, apenas o desvio padrão dos intervalos RR e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes mostraram uma diferença significativa entre os dois grupos.



**Fig 3.** Meta-análise dos índices no domínio do tempo. Gráfico da comparação entre os grupos com doença de Alzheimer e idosos saudáveis. SMD: Diferença média padronizada. (A): A raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças de intervalos RR sucessivos; (B): O desvio padrão da média dos intervalos RR.

Os critérios de exclusão variaram entre os estudos e incluíram diabetes, transtornos depressivos, doenças cardiovasculares e histórico de medicação. Além disso, os participantes foram instruídos a evitar o consumo de cafeína, álcool ou qualquer estimulante (Allan *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014), não realizar atividade física (De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014), não fumar (Allan *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014) e não utilizar medicamentos antes da avaliação (De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008).

O protocolo mais comum consistia em gravação de 5 min de eletrocardiograma na posição supina (Allan *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Collins *et al.*, 2012; Nicolini *et al.*, 2014; Kasanuki *et al.*, 2015). Um estudo realizou 15 min de gravação de eletrocardiograma (Giubilei *et al.*, 1998) e outro gravou um total de 18 h de eletrocardiograma/Holter (Zulli *et al.*, 2005). Dois estudos fizeram a comparação entre as posições supina e em pé (De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Nicolini *et al.*, 2014). Apenas um estudo avaliou o protocolo de respiração controlada e respiração livre.

### 3.5. Discussão

O objetivo desta revisão sistemática foi investigar a magnitude do tamanho do efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência. O principal resultado observado foi a tamanho de efeito negativo em quase todos os índices de VFC para todos os tipos de demência. Por outro lado, os resultados de meta-análise apresentaram uma grande heterogeneidade para a banda de alta frequência e para todos os demais índices observados no domínio da frequência para o grupo de DA. Apesar dos resultados controversos, a presente revisão sugere a presença de disfunção autonômica em pacientes com demência.

Sugerimos que a alta heterogeneidade e o tamanho de efeito controverso, observado principalmente na banda de alta frequência são, provavelmente, devido à forte correlação entre os índices de VFC e o envelhecimento (Bonnemeier *et al.*, 2003). O processo de envelhecimento está fortemente associado a fatores que indicam um maior risco de desenvolver disfunção autonômica e demência (De Meersman e Stein, 2007; Chen *et al.*, 2009), tais como a redução da modulação vagal sobre os batimentos cardíacos, expressa por ambos os índices no domínio do tempo e da frequência (De Meersman e Stein, 2007). Estes índices têm sido usados para avaliar a atividade vagal (Thayer e Sternberg, 2006; Wulsin *et al.*, 2015), principalmente a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes e a banda de alta frequência, que estão estreitamente relacionadas (Berntson, 2004; Thayer *et al.*, 2012). Outra hipótese que pode ser apresentada a fim de explicar a heterogeneidade e o controverso tamanho de efeito inclui a alta taxa de comorbidade, como hipertensão, diabetes, depressão, sintomas depressivos e a polifarmácia em idosos. Todos esses fatores estão associados a uma diminuição da VFC (Thayer e Lane, 2007).

O único critério de exclusão descrito por Kasanuki *et al.* (2015) foi o diabetes, que está associado com uma redução significativa da VFC, mesmo após o controle de anti-hipertensivos e medicamentos para doenças cardíaca, idade, sexo, frequência cardíaca, índice de massa corporal, pressão arterial, tabagismo, álcool e consumo de cafeína (Thayer *et al.*, 2010). O diabetes também é um importante fator de risco para doença cardiovascular (Thayer *et*

*al.*, 2010) e para o desenvolvimento de demência (Chen *et al.*, 2009). Embora os autores tenham excluído indivíduos diabéticos, todos os outros fatores foram incluídos no estudo e, conseqüentemente, foi demonstrado um componente de alta frequência maior para o grupo com DA. Opostamente, Zulli *et al.* (2005) só incluiu indivíduos hipertensos e mostrou um componente de alta frequência menor para grupo com DA. Este foi o resultado mais controverso observado em nossa meta-análise.

Os cinco estudos incluídos na meta-análise da banda de alta frequência mostraram diferentes metodologias, principalmente em relação aos critérios de exclusão e inclusão. Hipertensos foram incluídos em todos os estudos, com exceção de um (De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008). Isto poderia influenciar os resultados, visto que o tônus vagal, medido pela banda de alta frequência, é menor em sujeitos com hipertensão do que em idosos normotensos (Liao *et al.*, 1996; Thayer *et al.*, 2010). Além disso, a redução do tônus vagal pode preceder o desenvolvimento de hipertensão (Thayer *et al.*, 2010).

Os sintomas depressivos também são relevantes, porém não há evidência clínica que indique a associação entre transtornos depressivos e o desequilíbrio autonômico (Thayer e Sternberg, 2006; Apóstolo *et al.*, 2015). Deste modo, os transtornos depressivos não foram controlados em quase todos os estudos incluídos na meta-análise da banda de alta frequência, exceto por Zulli *et al.*[18]. Entretanto, o componente de alta frequência é menor em pacientes depressivos (Wang *et al.*, 1994; Van Der Kooy *et al.*, 2006) e é importante observar que Kasanuki *et al.* (2015) não consideraram a influência da depressão na sua análise. No entanto, os autores reportaram como limitação do seu estudo o uso de antidepressivos, como o inibidor de recaptção seletiva de serotonina e antidepressivos tetracíclicos. Estas duas drogas têm efeito diferente sobre HRV indexes. Embora os efeitos dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina sejam ainda pouco esclarecidos, o antidepressivo tricíclico está associado a diminuição nos índices de VFC (Van Zyl *et al.*, 2008).

Apesar da influência farmacológica sobre a VFC ser discutível e seu impacto ainda ser controverso, dois estudos (Allan *et al.*, 2007; Kasanuki *et al.*, 2015) incluíram indivíduos que estavam utilizando bloqueadores do tipo alfa ou beta, que potencialmente inibem o sistema simpático. Além disso, os idosos com demência utilizavam inibidores da colinesterase, principal tratamento

farmacológico na DA, que atua diretamente na sinapse colinérgica. Os efeitos dos inibidores da colinesterase sobre índices de VFC permanecem obscuros. Alguns estudos mostraram uma melhora da VFC (Umegaki e Khookhor, 2013) enquanto outros observaram uma diminuição ou nenhum efeito sobre a VFC (Masuda e Kawamura, 2003; McLaren *et al.*, 2003; Da Costa Dias *et al.*, 2013).

A análise espectral deve ser aplicada apenas em sinais com características estacionárias (Task Force, 1996). Todos os estudos incluídos em nossa meta-análise utilizaram estimadores paramétricos da função densidade espectral de potência com base no algoritmo da transformação rápida de Fourier. Esta medida é simples, mas requer algumas suposições a priori, tais como o número e a amplitude da banda de frequência alvo, a estacionaridade e a ergodicidade (Task Force, 1996). É possível sugerir que as informações obtidas a partir destes parâmetros são menos confiáveis em períodos não estáveis (Montano *et al.*, 2009). No entanto, a falta de informações sobre o processamento de sinais não permite uma melhor interpretação dos resultados observados.

Apesar da grande heterogeneidade e inconsistência observada nos índices do domínio da frequência, nossa meta-análise também mostrou um menor desvio padrão dos intervalos RR e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em pacientes com DA. Ambos os índices de domínio do tempo sugerem uma atividade vagal reduzida, embora apenas dois estudos tenham sido incluídos nesta meta-análise (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008).

Em resumo, a falta de informação detalhada pode contribuir para a diversidade dos nossos resultados. O processamento de sinal e a caracterização da amostra (histórico de medicações, comorbidades, nível de condicionamento físico e estilo de vida) podem ter influenciado alguns resultados. De acordo com os resultados apresentados, o tamanho de efeito negativo indica uma disfunção autonômica na demência. No entanto, a meta-análise da banda de alta frequência no grupo DA não reforçam estes resultados. Os métodos não lineares também podem melhorar a compreensão da complexidade da função autonômica em idosos com demência. Também sugerimos o uso da análise da VFC associada a outras medidas fisiológicas para melhorar a compreensão da disfunção autonômica em cada tipo de demência.

### 3.6. Conclusão

O tamanho de efeito negativo observado no presente estudo sugere a existência da disfunção autonômica na demência. Os índices do domínio da frequência indicam alta inconsistência, especialmente a banda de alta frequência rejeitando a hipótese deste estudo. Por outro lado, os índices do domínio do tempo, como o desvio padrão dos intervalos RR e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, parecem ser menos controversos e podem indicar uma atividade vagal reduzida em pacientes com DA. Nossos dados não indicam o uso dos índices de VFC como marcadores para diagnosticar a demência devido ao pequeno tamanho de efeito. Isto significa que são necessárias mais pesquisas, com amostras maiores e com métodos mais robustos para esclarecer essas questões.

**Agradecimentos:** JL é um pesquisador financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Rio de Janeiro, Brasil, Fundação de Empreendimentos Pesquisa e Desenvolvimento (FEMPTEC) e Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP). ACD é uma pesquisadora financiada pela FAPERJ, número E26 / 102,174 / 2013 e E26 / 190,226 / 2013. BRRO tem uma bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

### 3.7. Referencias

ALLAN, L. et al. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 22, n. 3, p. 230-7, 2006. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16902277> >.

ALLAN, L. M. et al. Autonomic dysfunction in dementia. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 78, n. 7, p. 671-677, Jul 2007. ISSN 0022-3050. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000247527400005 >.

\_\_\_\_\_. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 19, n. 2-3, p. 140-144, 2005 2005. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000226979100014 >.

APÓSTOLO, J. et al. The effectiveness of nonpharmacological interventions in older adults with depressive disorders: a systematic review. **JBI Database System Rev Implement Rep**, v. 13, n. 6, p. 220-78, 2015. ISSN 2202-4433. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26455753> >.

BATTERHAM, A. M.; HOPKINS, W. G. Making meaningful inferences about magnitudes. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 1, n. 1, p. 50-7, Mar 2006. ISSN 1555-0265. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114737> >.

BERNTSON, G. G. C., JOHN T. Heart Rate Variability: Stress and Psychiatric Conditions. In: (Ed.). **Dynamic Electrocardiography**. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2004. cap. 7,

BONNEMEIER, H. et al. 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, n. 8, p. 791-799, AUG 2003 2003. ISSN 1045-3873.

CHEN, J. H.; LIN, K. P.; CHEN, Y. C. Risk factors for dementia. **J Formos Med Assoc**, v. 108, n. 10, p. 754-64, Oct 2009. ISSN 0929-6646. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864195> >.

COHEN; JACOB. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

COLLINS, O. et al. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. **Neurobiol Aging**, v. 33, n. 10, p. 2324-33, Oct 2012. ISSN 1558-1497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188719> >.

DA COSTA DIAS, F. L. et al. Cholinesterase inhibitors modulate autonomic function in patients with Alzheimer's disease and mixed dementia. **Curr Alzheimer Res**, v. 10, n. 5, p. 476-81, Jun 2013. ISSN 1875-5828. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627707> >.

DE MEERSMAN, R. E.; STEIN, P. K. Vagal modulation and aging. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 165-73, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045727> >.

DE VILHENA TOLEDO, M. A.; JUNQUEIRA, L. F. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. **Geriatr Gerontol Int**, v. 8, n. 2, p. 109-18, Jun 2008. ISSN 1447-0594. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713163> >.

DENING, T.; BABU SANDILYAN, M. Medical treatment and management of patients with dementia. **Nurs Stand**, v. 29, n. 45, p. 43-9, Jul 2015. ISSN 2047-9018. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153970> >.

FEMMINELLA, G. D. et al. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature. **J Alzheimers Dis**, v. 42, n. 2, p. 369-77, 2014. ISSN 1875-8908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898649> >.

GIUBILEI, F. et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: Possible pathogenetic mechanisms. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 12, n. 4, p. 356-361, Dec 1998. ISSN 0893-0341. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000083465300014 >.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068> >.

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration 2011.

IDIAQUEZ, J.; ROMAN, G. C. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. **J Neurol Sci**, v. 305, n. 1-2, p. 22-7, Jun 2011. ISSN 1878-5883. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440258> >.

KASANUKI, K. et al. Impaired heart rate variability in patients with dementia with Lewy bodies: Efficacy of electrocardiogram as a supporting diagnostic marker. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 21, n. 7, p. 749-54, Jul 2015. ISSN 1873-5126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962552> >.

KIM, D. H. et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 11, p. 1751-7, Nov 2006. ISSN 0002-8614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087704> >.

LIAO, D. et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. **Am J Hypertens**, v. 9, n. 12 Pt 1, p. 1147-56, Dec 1996. ISSN 0895-7061. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972884> >.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, p. b2700, 2009. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622552> >.

MASUDA, Y.; KAWAMURA, A. Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 41 Suppl 1, p. S67-71, Jan 2003. ISSN 0160-2446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12688400> >.

MCLAREN, A. T. et al. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 15, n. 4, p. 183-8, 2003. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626850> >.

MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 2, p. 71-80, Feb 2009. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706440> >.

NICOLINI, P. et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96656, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801520> >.

THAYER, J. F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 36, n. 2, p. 747-56, Feb 2012. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178086> >.

\_\_\_\_\_. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. **Ann Behav Med**, v. 37, n. 2, p. 141-53, Apr 2009. ISSN 1532-4796. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424767> >.

THAYER, J. F.; LANE, R. D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 224-42, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182165> >.

THAYER, J. F.; STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1088, p. 361-72, Nov 2006. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192580> >.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, v. 141, n. 2, p. 122-31, May 2010. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061> >.

UMEGAKI, H.; KHOOKHOR, O. The response of the autonomic nervous system to the cholinesterase inhibitor, donepezil. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 34, n. 5, p. 383-7, 2013. ISSN 0172-780X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922048> >.

VAN DER KOOY, K. G. et al. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 147-50, Feb 2006. ISSN 0885-6230. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416460> >.

VAN ZYL, L. T.; HASEGAWA, T.; NAGATA, K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. **Biopsychosoc Med**, v. 2, p. 12, 2008. ISSN 1751-0759. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590531> >.

WANG, S. J. et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. **Age Ageing**, v. 23, n. 5, p. 400-4, Sep 1994. ISSN 0002-0729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7825487> >.

WULSIN, L. R. et al. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 6, p. 2443-8, Jun 2015. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047073> >.

ZULLI, R. et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 12, p. 2135-9, Dec 2005. ISSN 0002-8614. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398898>>.

## 4. ESTUDO 2

### Função autonômica e capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer: um estudo de corte transversal.

O presente estudo será submetido para a Revista Internacional *Alzheimer's & Dementia*. Vanessa Pereira da Silva, Jerson Laks. Heart rate variability and functional ability in Alzheimer's disease: A cross-sectional study.

#### 4.1. RESUMO

**Introdução:** A disfunção autonômica e a alta prevalência de fatores de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares são comuns em pacientes com DA. A principal relação entre o processo neurodegenerativo na DA e a disfunção autonômica está associada ao déficit no sistema colinérgico. No entanto, não há evidência sobre a relação entre VFC e disfunção autonômica em pacientes com DA.

**Objetivos:** 1) Avaliar e comparar a VFC e a capacidade funcional em idosos com DA. 2) investigar a relação entre a capacidade funcional e as medidas de VFC em idosos com DA.

**Método:** Foram avaliados 58 idosos com diagnóstico de DA ( $n = 28$ , CDR1 = 20; CDR2 = 8) e saudáveis ( $n = 30$ ) com idade acima de 60 anos e alfabetizados. O estudo utilizou como instrumentos de avaliação o mini exame do estado mental (MEEM) e a escala de depressão geriátrica (GDS). As medidas utilizadas foram: frequência cardíaca em repouso, pressão arterial em repouso, índice de massa corporal,  $VO_{2max}$ , teste de levantar e sentar, teste de step e as medidas de VFC (MédiaRR, SDRR, RMSSD, LF, HF, potência total, LF/HF e ApEn). A aquisição do sinal de VFC foi realizada durante 5 min de repouso na postura sentada, utilizando um monitor de frequência cardíaca, modelo RS800CX N (Polar®, Finlândia). Para análise do sinal foi utilizado o software Kubios HRV®. A comparação entre grupos foi realizada pelo teste t de Student e o teste qui-quadrado. O tamanho de efeito d de Cohen foi calculado e interpretado da seguinte forma: baixo  $0,2 < d < 0,3$ ; moderado  $0,5 < d < 0,8$  e alto  $d \geq 0,8$ . Foi utilizado um modelo de regressão linear para verificar a associação entre o diagnóstico e a VFC, controladas pela idade e pela capacidade funcional.

**Resultado:** A comparação entre os grupos apresentou diferença significativa para os índices RMSSD, LF (nu), HF ( $ms^2$ ), HF (nu), LF/HF e ApEn ( $t = -2,64$ ,  $p < .01$ ;  $t = 4,14$ ,  $p < .001$ ;  $t = -3,20$ ,  $p < .002$ ;  $t = -4,15$ ,  $p < .001$ ;  $t = 3,02$ ,  $p < .004$ ;  $t = -2,18$ ,  $p < .03$ , respectivamente). O tamanho de efeito mostrou que os índices RMSSD, HF ( $ms^2$ ), HF (nu) e ApEn são menores em idosos com DA ( $d = -0,69$ ;  $d = -0,85$ ;  $d = -1,09$ ;  $d = -0,57$ , respectivamente). A análise de regressão linear

mostrou que as diferenças observadas entre os grupos foram mantidas, mesmo após o controle da idade e da capacidade funcional, para os índices LF (nu), HF (nu) e LF/HF.

**Conclusão:** Os idosos com DA apresentam uma redução da atividade vagal, medido pela HF, menor complexidade do sistema de controle autonômico cardiovascular e um prejuízo da capacidade funcional. Este estudo sugere que a capacidade funcional e o estado cognitivo global podem prever as alterações observadas nos componentes de alta e baixa frequência da VFC na DA.

**Palavras-chave:** variabilidade da frequência cardíaca, sistema nervoso autonômico, disfunção autonômica, processo neurodegenerativo, demência.

## 4.2. Introdução

A VFC é um biomarcador do envelhecimento (De Meersman e Stein, 2007) e, também, do condicionamento físico (De Meersman, 1993). A prática regular de exercício físico está associada ao aumento da atividade vagal e ao aumento da VFC (Carter *et al.*, 2003). O efeito do exercício físico, também, pode ser avaliado pela capacidade funcional. A redução da capacidade funcional está associada tanto ao aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (Wichi *et al.*, 2009), quanto à diminuição do desempenho cognitivo (Kramer *et al.*, 2006).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares estão hipertensão, diabetes, tabagismo e a inatividade física e estes fatores também estão associados ao desenvolvimento de demência (Stefanacci, 2011). Além disso, na DA a diminuição dos níveis de acetilcolina e a redução da transmissão colinérgica são as principais causas do prejuízo cognitivo e das alterações no sistema cardiovascular autonômico (Engelhardt *et al.*, 2008; **Sereniki** *et al.*, 2008).

A VFC reflete o controle cardiovascular autonômico e sua redução está associada a diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Thayer *et al.*, 2010). Estudos de corte transversal mostraram que um baixo condicionamento físico está associado à redução da VFC e da atividade vagal (Maciel *et al.*, 1985; Shin *et al.*, 1997). De acordo com o modelo de integração neurovisceral, um aumento da atividade vagal está associado ao melhor funcionamento de determinadas regiões do córtex, favorecendo a regulação entre SNC-SNA (Thayer *et al.*, 2012).

Contudo, a literatura ainda apresenta resultados inconsistentes em relação à redução da VFC em idosos com DA. Entretanto, sabe-se que diversos fatores de risco como idade, diabetes, hipertensão e capacidade funcional estão associados às alterações da VFC e poderiam influenciar a associação entre a VFC e a DA. A hipótese deste estudo é que a DA está associada a diminuição dos índices de VFC e à baixa capacidade funcional dos idosos. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar o controle cardiovascular autonômico através dos índices da VFC e a capacidade funcional em idosos com DA e idosos saudáveis,

e investigar a associação entre o diagnóstico de DA e a capacidade funcional nas variações dos índices de VFC.

### **4.3. Método**

#### **4.3.1 Amostra**

Pacientes com DA de ambos os sexos e acima de 60 anos de idade foram selecionados pela equipe médica do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O diagnóstico foi realizado através da entrevista clínica estruturada para avaliação de transtornos mentais, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (Association, 1994). Os critérios de exclusão foram: infarto cerebrovascular, utilização de tratamentos como eletroconvulsoterapia e psicoterapia, pacientes em estágio avançado (CDR 3), analfabetos e classes funcionais III e IV de acordo com os critérios da New York Heart Association. Todos os idosos com DA possuíam prontuário no Centro de doenças de Alzheimer do Instituto de Psiquiatria e faziam tratamento farmacológico.

O grupo controle foi composto por idosos saudáveis que eram cuidadores formais ou informais dos pacientes que iam ao ambulatório do Centro de doenças de Alzheimer e idosos convidados. Todos os idosos saudáveis que fizeram parte deste grupo foram avaliados por uma equipe médica, a qual fez uma triagem para atestar que não havia comprometimentos psiquiátricos, neurológicos e cardiológicos.

O tamanho amostral foi baseado nos resultados dos estudos encontrados na literatura.

#### **4.3.2 Procedimentos gerais**

Feito o encaminhamento pela equipe médica do CDA/UFRJ as avaliações foram realizadas em três visitas (Anexo 1). Na primeira visita foi feito o acolhimento onde os sujeitos recebiam todas as informações sobre os procedimentos de pesquisa, assim como dos possíveis riscos e desconfortos envolvidos no estudo e assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido

(Anexo 2). Em seguida os idosos eram submetidos a uma anamnese (Anexo 3), a avaliação do estado cognitivo global (Anexo 4) e dos sintomas depressivos (Anexo 6). O estadiamento da doença foi realizado pelo acompanhante dos idosos com DA (Anexo 5).

Na segunda visita os sujeitos realizaram um teste de esforço acompanhados pelo cardiologista.

Na última visita, os sujeitos realizaram a avaliação da VFC e foram submetidos aos testes de capacidade funcional. Ao chegarem ao laboratório, os idosos foram orientados a permanecer em repouso, sentado e imóvel, por dez minutos. Em seguida foi realizada a captação do sinal de VFC pelo monitor de frequência cardíaca por cinco minutos. Os sujeitos foram orientados a não ingerir alimentos ou bebidas contendo cafeína e/ou álcool, a não realizar exercício físico e não fumar nas 24 h que antecedessem a avaliação e deveriam ter pelo menos oito horas de sono na noite anterior.

### **4.3.3 Instrumentos**

#### **4.3.3.1 Anamnese**

Contém dados pessoais como nome, data de nascimento, gênero, estado civil, classe social, escolaridade, histórico de saúde, familiar, pessoal, medicamentos, avaliação retrospectiva do risco de quedas e comprometimento osteomioarticular.

#### **4.3.3.2 Estadiamento da doença**

Foi utilizado o Clinical Dementia Rating (CDR) (Anexo 5) para avaliar o estadiamento clínico da doença. O CDR é usado como um instrumento de avaliação global das demências e tem se tornado um dos principais métodos para quantificar o grau de demência e seu estadiamento. Ele avalia seis importantes domínios: memória, orientação, capacidade de julgamento e de resolver problemas, a relação com o meio social, atividades domésticas e de lazer e cuidados pessoais. As pontuações zero são normais, 0,5 suspeita de

demência e 1, 2 e 3 correspondem a demência média, moderada e severa respectivamente (Hughes *et al.*, 1982).

#### **4.3.3.3 Avaliação cognitiva**

A avaliação cognitiva foi realizada por uma análise de capacidade cognitiva global, pelo mini exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo 4). O MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos), e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MMSE pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. O ponto de corte varia de acordo com o grau de escolaridade do sujeito. (Folstein *et al.*, 1975).

#### **4.3.3.4 Sintomas depressivos**

Foi utilizada a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) (Anexo 6). Trata-se de um instrumento de auto resposta, com respostas dicotômicas, que tem sido amplamente utilizado para clínica e pesquisa. Há estudos de confiabilidade e validade da versão desta escala traduzida para o português. A versão de 15 itens demonstrou boa confiabilidade teste-reteste, com uma correlação forte ( $r = 0,8$ ). O ponto de corte 6 desta mesma versão demonstrou taxas de sensibilidade e especificidade de 80,5% e 78,3% (CID-10) e 84,8% e 67,7% (DSM-IV) na validação concorrente com o diagnóstico de depressão maior (Almeida e Almeida, 1999).

#### **4.3.3.5 Teste de esforço**

Foi executado o protocolo de rampa com a esteira rolante (Inbramed Pro, Brasil) (ACSM, 2009). O aumento da intensidade foi progressivo, com determinação da velocidade e inclinação iniciais e finais. Os incrementos de intensidade ocorrem a cada 30 s. Devido à limitação dos sujeitos, foram

adotadas velocidades bem baixas. O exame foi programado para que o paciente atingisse o  $VO_{2m\acute{a}x}$  estimado em 10 min, seguidos de 6 min de recuperação. Para o monitoramento e registro da pressão arterial e do eletrocardiograma, foi utilizado o eletrocardiográfico ECG Digital de 12 derivações (MICROMED®, Brasil).

O  $VO_{2m\acute{a}x}$  estimado na esteira foi obtido pela seguinte equação:

$$VO_{2m\acute{a}x} \text{ (ml/kg/min)} = \text{velocidade} \times [0,1 + (\text{inclinação}/100 \times 1,8)] + 3,5$$

#### 4.3.3.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A captação do sinal de VFC foi realizada através do monitor de frequência cardíaca da marca *Polar*® modelo RS800CX (Nunan *et al.*, 2008). Após a gravação, as informações obtidas foram transferidas para um computador através de um sensor infravermelho compatível para o *Software Polar Pro Trainer 5*® e transferidas para tratamento e análise no *software Kubios HRV*® versão 2.0 (Tarvainen *et al.*, 2014). Neste *software*, os artefatos foram removidos utilizando uma interpolação do tipo spline cúbica. Foi aplicado um filtro passa altas do tipo *smooth priors*, com *Lambda* 500 e frequência de corte 0,035 Hz. O tempo de gravação adotado foi de cinco minutos (Task Force, 1996). Após a remoção de 30 segundos inicial e 30 segundos do final da gravação, foi utilizada uma janela de quatro minutos. As variáveis oriundas da análise linear no domínio do tempo foram: média dos intervalos RR normais, desvio padrão dos intervalos RR (SDRR) e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD). Para a análise no domínio da frequência, primeiramente foi feita uma interpolação tipo spline cúbica para 4 Hz e em seguida a transformada rápida de Fourier foi aplicada. Os seguintes componentes de frequência foram utilizados: de baixa frequência (0,04-0,15Hz) e de alta frequência em potência absoluta (acima de 0,15Hz), a razão entre baixa e alta frequência (LF/HF) e a potência total. A unidade normalizada dos componentes LF e HF foi utilizado para excluir o efeito da banda de muito baixa frequência (Task Force, 1996). A análise da irregularidade do sinal de VFC foi obtida pelo método não linear de entropia aproximada (Pincus, 2001).

#### 4.3.3.7 Capacidade Funcional

Foram utilizados os testes de levantar e sentar da cadeira por 30 s e o teste de step de 2 min, da bateria funcional do Senior Fitness Test (Rikli *et al.*, 2001), que avaliam resistência de membros inferiores e condicionamento cardiovascular, respectivamente. Todos os testes são de baixa intensidade e amplamente utilizados na prática dos profissionais de educação física.

#### 4.3.4 Análise estatística

A análise de normalidade (*Shapiro-Wilk*) e homocedasticidade (*Levene*) foram utilizados previamente a definição do modelo estatístico. Para a análise descritiva foram utilizadas a média e desvio padrão, para variáveis paramétricas ou mediana e mínimo-máximo, para variáveis não paramétricas. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste  $\chi^2$ , pelas tabelas de contingência 2 X 2.

A comparação entre os grupos (DA e controle) foi dada pelo teste t de *Student* para amostras independentes. O tamanho de efeito d de Cohen foi calculado para fornecer informações clínicas relevantes sobre os resultados observados. O tamanho do efeito foi interpretado da seguinte forma: trivial  $< 0,2$ , baixo  $0,2 < d < 0,3$ ; moderado  $0,5 < d < 0,8$  e alto  $d \geq 0,8$  (Cohen e Jacob, 1988). A fórmula aplicada foi:

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$$

onde  $\bar{x}_1$  e  $\bar{x}_2$  são a média da variabilidade da frequência cardíaca do grupo DA e do grupo controle, respectivamente e s é o desvio padrão combinado. O grupo controle foi utilizado como a condição de referência para comparação.

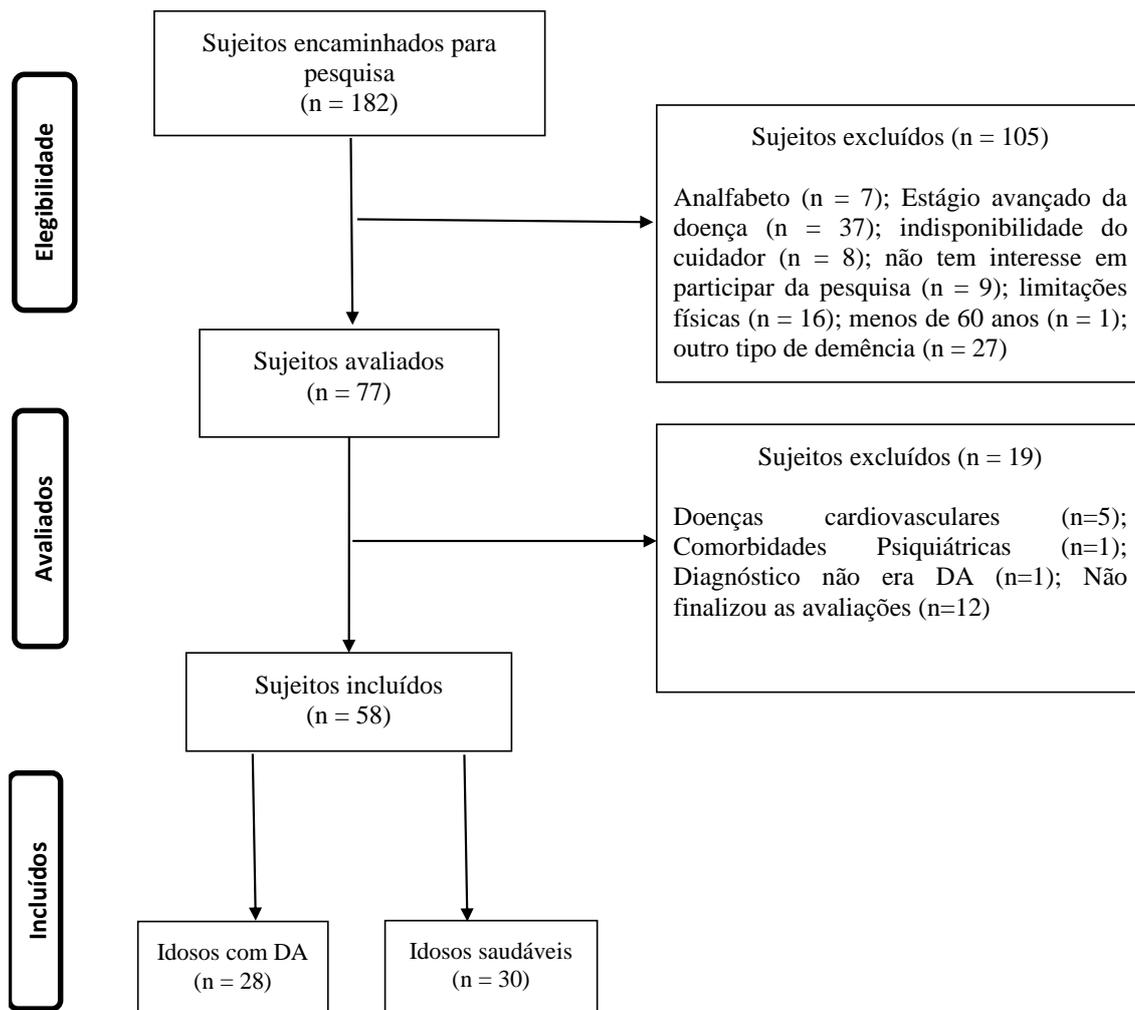
As correlações entre as variáveis observadas foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson, para selecionar as variáveis independentes para o modelo de regressão. Foi utilizado um modelo de regressão linear para verificar a associação entre o diagnóstico e a VFC, controlada pela idade e pela capacidade funcional. A regressão múltipla hierarquizada foi utilizada para avaliar a capacidade do estado cognitivo global

(MEEM) e da capacidade funcional (Step) em prever as variações dos índices da HFnu e LFnu, controlando o efeito da idade.

O aplicativo utilizado para a análise estatística foi o SPSS®, versão 20 e o nível de significância foi 0,05.

#### **4.4. Resultados**

Foram avaliados 82 voluntários, no entanto apenas 58 sujeitos preencheram todos os critérios de elegibilidade e completaram todas as etapas, sendo grupo DA (n=28) e grupo controle (n=30). O organograma de seleção da amostra segue no fluxograma apresentado na Figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de recrutamento da amostra.

A comparação entre os grupos apresentou diferença significativa para as seguintes variáveis: idade, gênero, capacidade funcional, escolaridade, MEEM, GDS e quantidade de medicamentos utilizados. Os idosos com DA eram mais velhos e apresentaram menor capacidade funcional, já os idosos saudáveis utilizavam menos medicamentos que os idosos com DA e apresentaram alto índice de escolaridade (Tabela 1).

**Tabela 1.** Resultados da análise descritiva da amostra apresentados em média e desvio padrão

	Alzheimer (n = 28)	(Min - Max)	Saudáveis (n = 30)	(n (Min - Max)	t / $\chi^2$	p valor
Idade	76,3(7,10)	(64-90)	72,1(7,93)	(60-88)	3,30	<.002
Genero (n)						
Feminino	16		25		4,79	<.02
Masculino	12		5			
Escolaridade (n)						
1 a 7 anos	13		5		5,99	<.02
mais de 8 anos	15		25			
MEEM	20,8(4,42)	(11-28)	28,3(1,71)	(24-30)	-9,27	<.001
CDR	1(20);2(8)		.		.	.
GDS*	3	(0-8)	1	(0-7)	.	<.01
FC	70,3(11,41)	(56-96)	72,2(8,33)	(57-95)	-1,34	0,18
PAS	132(20,23)	(90-170)	127(19,4)	(100-180)	0,03	0,97
PAD	79(7,05)	(60-90)	78(9,01)	(70-100)	-1,08	0,28
IMC	24,7(5,64)	(18,7-38,2)	26,2(2,96)	(20,9-34)	-0,98	0,33
<b>Capacidade Funcional</b>						
VO <sub>2</sub> max	18,6(6,30)	(9,8-32,4)	22,3(6,36)	(11,5-35,2)	-3,34	<.001
Levantar e Sentar	10,8(2,92)	(5-17)	13,1(3,04)	(7-21)	-3,08	<.003
Step - 2 minutos	69,9(26,70)	(19-130)	89,2(20,71)	(42-127)	-2,96	<.005
Resposta autonômica satisfatória após esforço (n)	12		21		4,35	<.03
Aptidão Física (n)						
Fraca-Regular	19		13		3,52	0,06
Boa-Excelente	9		17			
<b>Fatores de Risco (n)</b>						
Sedentarismo	8		6		0,58	0,44
HAS	15		9		3,31	0,06
Diabetes	5		5		0,01	0,90
Quantidade de medicamentos	3,9(2,48)	(1-9)	1,7(1,64)	(0-7)	4,14	<.001
<b>Tipo de medicamentos (n)</b>						
$\beta$ -bloqueador	4		1		2,20	0,13
Anticolinérgico	23		0		40,83	<.01
Antidepressivo	11		0		14,54	<.01

<sup>1</sup> < 150 min/semana 150min/sem de atividade física leve (Organização Mundial da Saúde). \*mediana. MEEM: Mini-exame do Estado Mental.mental. CDR: Clinical Dementia Rating. GDS: Escala de Depressão Geriátrica. FC: Frequência Cardíaca. PAS: Pressão arterial sistólica. PAD: Pressão Arterial Diastólica. IMC: Índice de Massa Corporal. HAS: Hipertensão Arterial Sistólica. Min: Mínimo. Max: Máximo.

Apesar da quantidade de medicamentos ser maior entre os idosos com DA, o uso de polifarmácia foi comum aos dois grupos (Quadro 1).

Medicamento	Alzheimer (n = 28)	Saudáveis (n = 30)
Anticolinérgico	23	0
Memantina	8	0
Antidepressivos	11	0
Beta bloqueadores	4	1
Para doenças cardiovasculares	19	12
Tratamento da Diabetes	4	3
Analgésico ou antiinflamatório	7	2
Vitaminas ou suplemento	4	7
Hormônios	4	6
Outros	11	8

A resposta autonômica entre os grupos apresentou diferença tanto para a avaliação do balanço simpátovagal, pelos índices lineares de tempo e frequência, quanto para a avaliação da complexidade do sistema, pela análise não linear (Tabela 2). De acordo com os resultados os idosos com demência apresentam um menor controle vagal, observado pelo menor índice de HF e RMSSD. Os idosos com demência também apresentaram maior desequilíbrio autonômico dado pela maior LF/HF (Tabela 2). A análise de entropia aproximada apontou menor irregularidade do sistema em idosos com demência (Tabela 2). A análise da magnitude da diferença entre as médias mostrou um alto ES negativo para o HF e moderado para as variáveis RMSSD e ApEn, indicando um prejuízo da atividade vagal e da complexidade do controle autonômico em idosos com DA (Tabela 2). A LF, LF/HF e a média total dos intervalos RR apresentaram um tamanho de efeito grande positivo (Tabela 2).

**Tabela 2.** Tamanho de efeito de Cohen das medidas de VFC.

	Alzheimer (n = 28)	Saudáveis (n = 30)	t	p	d	ES
meanRR	899,68(26,95)	851,04(83,40)	1,59	0,11	0,78	G
SDRR	16,99(10,62)	17,98(6,37)	-0,43	0,66	-0,11	T
RMSSD	13,3(6,49)	18,38(8,00)	-2,64	<b>&lt;,01</b>	-0,69	M
LF (ms <sup>2</sup> )	251,03(393,26)	132,66(141,18)	1,54	0,12	0,4	P
LF (nu)	69,97(19,74)	46,93(22,36)	4,14	<b>&lt;,001</b>	1,09	G
HF (ms <sup>2</sup> )	66,17(65,42)	162,93(146,82)	-3,20	<b>&lt;,002</b>	-0,85	G
HF (nu)	30(19,73)	53,06(22,36)	-4,15	<b>&lt;,001</b>	-1,09	G
P. Total	389,17(517,98)	338,86(240,42)	0,48	0,63	0,12	T
LF/HF	5,3(6,62)	1,5(1,83)	3,02	<b>&lt;,004</b>	0,78	G
ApEn	0,95(0,17)	1,03(0,10)	-2,18	<b>&lt;,03</b>	-0,57	M

Todos os resultados foram apresentados em média e desvio padrão. meanRR: Média de todos os intervalos RR. SDRR: Desvio padrão dos intervalos RR. RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. LF: Componente de baixa frequência (*Low frequency*). HF: Componente de alta frequência (*High frequency*). P. Total: Potência Total. LF/HF: Razão do componente de baixa frequência pelo componente de alta frequência. ApEn: Entropia Aproximada. ES: tamanho do efeito (*Effect Size*). T: Trivial < 0.2. P: Pequeno 0.2 < d < 0.3. M: Moderado 0.5 < d < 0.8. G: Grande d ≥ 0.8.

Os resultados das análises de correlação apresentados na Tabela 3, entre os índices da VFC e as demais variáveis do estudo, mostraram que no domínio do tempo somente a RMSSD está correlacionado à doença, idade, estado cognitivo e estadiamento da doença. Das variáveis do domínio da frequência, as bandas de baixa e alta frequência normalizadas não estão correlacionados com o uso de antidepressivos. A ApEn tem uma melhor correlação com a capacidade funcional que com o diagnóstico ou o estado cognitivo. A quantidade de medicamentos utilizada pelos idosos e o gênero apresentaram uma correlação

muito baixa ou não se correlacionaram aos índices de VFC. Além das variáveis apresentadas na tabela 3, os fatores de risco para doença cardiovascular como sedentarismo, diabetes e hipertensão, os sintomas depressivos, o uso de beta bloqueador, também, não se correlacionou com os índices de VFC.

**Tabela 3.** Correlação entre VFC e demais variáveis do estudo

	meanRR	SDRR	RMSSD	LF_ms <sup>2</sup>	LF_nu	HF_ms <sup>2</sup>	HF_nu	TOTAL	LF_HF	ApEn
Diagnóstico	,209 ,115	-,058 ,666	-,333* ,011	,202 ,128	,485** ,000	-,393** ,002	-,485** ,000	,064 ,633	,374** ,004	-,280* ,033
MEEM	-,159 ,233	,040 ,766	,320* ,014	-,176 ,185	-,493** ,000	,395** ,002	,494** ,000	-,063 ,639	-,331* ,011	,299* ,023
CDR	,088 ,509	-,029 ,827	-,318* ,015	,172 ,197	,473** ,000	-,378** ,003	-,473** ,000	,074 ,583	,295* ,024	-,253 ,055
GDS	-,072 ,602	-,021 ,879	-,041 ,764	,104 ,452	,248 ,067	-,128 ,353	-,249 ,067	,028 ,837	,231 ,090	,003 ,981
Idade	,069 ,607	-,141 ,292	-,318* ,015	,085 ,523	,305* ,020	-,464** ,000	-,305* ,020	-,037 ,784	,073 ,584	-,147 ,270
Genero	-,110 ,409	,175 ,189	,212 ,110	,139 ,299	,006 ,965	,234 ,077	-,006 ,967	,165 ,216	,105 ,434	-,062 ,646
Levantar e sentar	,060 ,659	,012 ,927	,296* ,025	-,162 ,229	-,354** ,007	,291* ,028	,354** ,007	-,081 ,548	-,200 ,136	,164 ,223
Step teste	,059 ,668	-,106 ,441	,199 ,146	-,292* ,031	-,450** ,001	,153 ,265	,449** ,001	-,228 ,095	-,363** ,006	,350** ,009
Medicamentos	,314* ,016	-,005 ,968	,034 ,798	,077 ,564	,100 ,456	-,041 ,758	-,100 ,455	,014 ,914	,130 ,331	-,120 ,370

\* p < 0.05. \*\* p < 0.01. MEEM: Mini-exame do estado mental. CDR: Clinical Dementia Rating. GDS: Escala de depressão geriátrica. meanRR: Média de todos os intervalos RR. SDRR: Desvio padrão dos intervalos RR. RMSSD: Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. LF: Banda de baixa frequência. HF: Banda de alta frequência. P.Total: Potência Total. LF/HF: Razão entre as bandas de baixa e alta frequência. ApEn: Entropia Aproximada.

A análise de regressão linear foi conduzida para testar a associação entre a DA e a disfunção autonômica, controlado pela idade e capacidade funcional dos idosos. Foram observadas a diferença entre as médias dos grupos, para as medidas de LF (nu), HF (nu), HF (ms<sup>2</sup>), razão, RMSSD e ApEn. Os resultados descritos na Tabela 4 mostraram que a diferença observada entre os grupos, para os índices de LFnu, HFnu e para razão, foram mantidas mesmo após o controle da idade e da capacidade funcional. O diagnóstico da doença, a idade e a capacidade funcional tem uma associação fraca com a diferença observada entre os grupos para o índice de RMSSD. A diferença entre os grupos para potência absoluta do componente de alta frequência está associada a capacidade funcional e a idade. A diferença observada entre os grupos para o índice de entropia aproximada está associada à diferença na capacidade funcional dos idosos, medido pelo teste de step.

<b>Tabela 4.</b> Análise de regressão linear entre VFC e o diagnóstico da doença						
Variável Dependente	Variável Independente	B (95% IC)	Beta ( $p_{\text{valor}}$ )	$R^2_{\text{ajustado}}$	$p_{\text{valor}}$	
<b>LF nu</b>	Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	23,04 (11,91 - 34,17)	0,48 (< 0,001)	0,22	< 0,001	
	Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	20,54 (8,37 - 32,70)	0,43 (< 0,001)	0,22	< 0,001	
	Diagnóstico** Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	20,86 (9,60 - 32,13)	0,44 (< 0,001)	0,44	< 0,001	
	Diagnóstico*** Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	18,81 (7,22 - 30,39)	0,39 (< 0,002)	0,39	< 0,001	
	<b>HF nu</b>	Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )				
Alzheimer		- 23,06 (-34,19 - 11,93)	- 0,48 (< 0,001)	0,22	< 0,001	
Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		- 20,56 (-32,72 - 8,39)	- 0,43 (< 0,001)	0,22	< 0,001	
Diagnóstico** Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		-20,89 (-32,16 - 9,62)	-0,44(< 0,001)	0,34	< 0,001	
Diagnóstico*** Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		-18,83 (-30,42 - 7,24)	-0,39(< 0,002)	0,35	< 0,001	
<b>HF ms<sup>2</sup></b>		Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )				
	Alzheimer	- 96,75 (-157,29 - 36,21)	- 0,39 (< 0,002)	0,14	< 0,002	
	Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	- 60,55 (-122,80 - 1,69)	- 0,24(0,05)	0,23	< 0,001	
	Diagnóstico# Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	-79,63 (-146,09 - 13,17)	- 0,32(0,02)	0,14	< 0,006	
	Diagnóstico*** Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	-56,67 (-122,57 - 9,23)	- 0,22(0,09)	0,22	< 0,001	
	<b>LF/HF</b>	Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )				
Alzheimer		3,79 (1,28 - 6,31)	0,37 (< 0,004)	0,12	< 0,004	
Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		4,17 (1,41 - 6,94)	0,41 (< 0,004)	0,11	< 0,01	
Diagnóstico** Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		3,32 (0,57 - 6,08)	0,32 (0,01)	0,19	< 0,002	
Diagnóstico*** Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer		3,67 ( 0,80 - 6,53)	0,35 (0,01)	0,18	< 0,003	
<b>RMSSD</b>		Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )				
	Alzheimer	-5,08 (-8,93 - 1,23)	-0,33(0,01)	0,09	< 0,01	
	Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	-3,73 (-7,88 - 0,41)	-0,24(0,07)	0,12	< 0,01	
	Diagnóstico# Saudável ( <i>referencia</i> )					
	Alzheimer	- 3,73 (-7,92 - 0,45)	- 0,24 (0,08)	0,10	< 0,01	
	<b>ApEn</b>	Diagnóstico Saudável ( <i>referencia</i> )				
		Alzheimer	-0,08 (-0,15 - 0,007)	-0,28 (0,03)	0,06	0,03
		Diagnóstico* Saudável ( <i>referencia</i> )				
Alzheimer		-0,07 (-0,16 - 0,006)	-0,26 (0,06)	0,04	0,10	
Diagnóstico** Saudável ( <i>referencia</i> )						
Alzheimer	-0,06(-0,14 - 0,01)	-0,21 (0,12)	0,13	0,01		

\*Ajustado pela idade. \*\*Ajustado pela capacidade funcional (step). \*\*\*Ajustado pela idade e capacidade funcional.

#Ajustado pela capacidade funcional (Levantar e sentar). LF: Componente de baixa frequência (Low frequency). HF: Componente de alta frequência (High frequency). LF/HF: Razão do componente de baixa frequência pelo componente de alta frequência. RMSSD:Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. ApEn: Entropia Aproximada.

Além dos resultados da regressão linear apresentados na tabela 4, foi utilizada a regressão múltipla hierarquizada para avaliar a capacidade do estado cognitivo global (MEEM) e da capacidade funcional (Step) em prever as variações dos índices da HFnu e LFnu, controlando o efeito da idade. Foram realizadas análises preliminares para avaliar os pressupostos de normalidade, linearidade, multicolinearidade e homocedasticidade. A variável idade foi inserida no modelo 1, explicando 14% da variância tanto na HFnu como na LFnu. Após a entrada das variáveis MEEM e capacidade funcional (Step teste) no modelo 2 a variação total explicada pelo modelo foi de 30%,  $F(3,51) = 8,79$ ,  $p < .001$ . As duas variáveis inseridas no modelo acrescentam 17,7 % da variação da HFnu e LFnu, após o controle para idade o  $R^2_{change} = 0,177$ , variação  $F_{change}(3,51) = 6,86$ ,  $p < ,002$ . No modelo final, apenas o estado cognitivo global apresentou uma contribuição individual significativa (para HFnu:  $\beta = -0,34$ ,  $p < ,001$ ; e para LFnu:  $\beta = 0,34$ ,  $p < ,001$ ).

#### 4.5. Discussão

O presente estudo de corte transversal teve como principal objetivo comparar o controle cardiovascular autonômico através dos índices da VFC e a capacidade funcional em idosos com DA e saudáveis. Nosso resultado principal apresentou uma deterioração do controle cardiovascular autonômico para os idosos com DA, uma menor atividade vagal e menor irregularidade do sistema de controle autonômico. O processo neurodegenerativo na DA leva a disfunção do sistema colinérgico, com a diminuição dos níveis de acetilcolina e redução da transmissão colinérgica, sendo uma das possíveis causas das alterações no sistema cardiovascular autonômico (Sereniki *et al.*, 2008).

Além disso, nossos resultados mostraram uma menor capacidade funcional em idosos com DA, observada tanto pela capacidade cardiovascular (teste de step), como pela resistência de membros inferiores (levantar e sentar). Embora ambos os grupos tenham apresentado resultados acima da zona de risco (Rikli e Jones, 1997), os valores estão próximos do mínimo da média esperada por faixa etária. A literatura mostra que a inatividade física é um dos principais fatores de risco modificável para o desenvolvimento da DA (Barnes e Yaffe, 2011). Os escores observados para os dois grupos nesse estudo podem

estar associados a um baixo nível de atividade física diária. A identificação precoce e adequada da redução da capacidade funcional pode auxiliar na prevenção de incapacidades funcionais, tais como caminhar ou subir escadas, que muitas vezes podem levar ao aumento de quedas e a fragilidade física (Rikli e Jones, 1997). O envolvimento em atividade física regular pode prevenir o aparecimento ou retardar a progressão de doenças que levam a incapacidade funcional (Rose, 2002). Além disso intervenções com exercício físico também auxiliam na recuperação da perda da capacidade funcional provocada pela doença (Arcoverde *et al.*, 2008).

Este estudo também verificou as associações entre a doença, a capacidade funcional, a idade e o uso de medicamentos nas variações das respostas autonômicas. Os resultados corroboram parcialmente as hipóteses levantadas e serão discutidas a seguir.

A hipótese primária, deste estudo, afirma que idosos com doença de Alzheimer tem um prejuízo das respostas autonômicas, dada pela diminuição dos índices de VFC. O resultado da análise do tamanho de efeito apresentou uma magnitude negativa para índices de SDRR, RMSSD, HF e ApEn, corroborando os achados observados na literatura (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008). As alterações do sistema cardiovascular, principalmente as associadas à disfunção do sistema colinérgico, podem justificar a redução dos índices RMSSD e HF observada em nosso estudo, uma vez que estes índices são marcadores da atividade vagal (Berntson *et al.*, 1997; Thayer *et al.*, 2012)

Por outro lado, os índices médiaRR, LF, potência total e razão apresentaram magnitude positiva. Apenas o estudo de Kasanuki *et al.* (2015) observou maior VFC em idosos com DA. Embora os achados da literatura apresentem uma inconsistência acerca da disfunção autonômica em idosos com DA, a magnitude do efeito para a maioria das medidas em quase todos os estudos é negativa. Entretanto, há estudos que não encontraram diferença alguma entre os grupos, em nenhum dos índices investigados (Allan *et al.*, 2005). Os resultados observados para os índices média e desvio dos intervalos RR, para a LF ( $\text{ms}^2$ ) e para potência total corroboram os resultados e não apontam diferença entre os grupos.

A metodologia dos estudos pode contribuir para a diversidade dos resultados da literatura (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015). A descrição do processamento de sinal e a caracterização da amostra (histórico de medicações, comorbidades, nível de condicionamento físico e estilo de vida) poderiam auxiliar na elaboração de novos estudos. Em nosso estudo, buscamos respeitar a validade ecológica do trabalho e optamos por incluir idosos com diabetes, hipertensão e em uso de medicamentos, já que todas as variáveis incluídas são características comuns em uma população acima de 60 anos (De Meersman e Stein, 2007). Entretanto, os resultados observados foram controlados por estas variáveis intervenientes.

Nossos resultados mostraram que mesmo após o controle da idade e da capacidade funcional, a unidade normalizada dos componentes de baixa e alta frequência e a razão permaneceram diferentes entre os grupos. Esses resultados não foram influenciados pelos fatores de risco para doenças cardiovasculares como sedentarismo, hipertensão e diabetes, que também não apresentaram diferença entre os grupos. Embora, a quantidade de medicamentos usados pelos idosos com DA seja maior que em idosos saudáveis, a influência farmacológica sobre a VFC é discutível e seu impacto sobre VFC ainda é controverso. Os inibidores da colinesterase, principal tratamento farmacológico na DA, atuam diretamente na sinapse colinérgica. Contudo, os efeitos dos inibidores da colinesterase sobre índices de VFC permanecem obscuros, alguns estudos mostraram uma melhora da VFC (Umegaki e Khookhor, 2013) enquanto outros observaram uma diminuição ou nenhum efeito sobre a VFC (Masuda e Kawamura, 2003; McLaren *et al.*, 2003; Da Costa Dias *et al.*, 2013). A variável quantidade de medicamentos utilizados pelos idosos não apresentou correlação com os índices de VFC.

Este estudo apresentou grande variância nas medidas de VFC e para algumas medidas como a média dos intervalos RR, SDRR, LF ms<sup>2</sup> e a potência total seria necessária uma amostra relativamente maior para satisfazer o poder estatístico da análise, isto pode ter influenciado os resultados observados para estas medidas. Entretanto, são poucos estudos com o uso da VFC em idosos com DA e nenhum estudo com uma amostra suficientemente grande para

determinados índices (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015).

Considerando as limitações das análises de tempo e frequência, este estudo utilizou a análise de entropia aproximada, como avaliação complementar, para avaliar a irregularidade do sistema cardiovascular em idosos com DA. Nossos resultados indicaram menor irregularidade em idosos com DA. Embora, não tenha na literatura estudos com análise não linear em idosos com DA, é crescente o uso da análise de entropia aproximada em estudos com idosos (Pincus, 2001). O grau de complexidade contido nas séries temporais da frequência cardíaca está associado às doenças cardíacas e a mortalidade em idosos (Manor e Lipsitz, 2013). Os estudos mostram que idosos saudáveis tendem a maior irregularidade das séries temporais (Pincus, 2001). Entretanto, após o controle da idade e da capacidade funcional, nossos resultados mostraram que a diferença observada entre os grupos está associada, principalmente, à capacidade funcional. O mesmo ocorreu para os índices RMSSD e para potência absoluta do componente de alta frequência em relação a variável idade.

Quanto ao processo de aquisição e tratamento do sinal é comum a perda de informação devido à presença de artefatos de origem fisiológica, como batimentos não originados no nodo sinoatrial e bloqueios atrioventriculares, ou por problemas técnicos, devido ao movimento do paciente e a diversas fontes de ruídos e interferências. Diversas técnicas de análises de VFC foram desenvolvidas para detectar e compensar a presença de ruídos na captação do sinal biológico (Madeiro *et al.*, 2011). Uma limitação deste estudo foi a utilização do monitor de frequência cardíaca para aquisição do sinal, diferente dos estudos encontrados na literatura que utilizaram um equipamento de ECG. O monitor de frequência cardíaca da marca Polar foi validado em uma amostra não clínica de adultos jovens, entretanto não é possível afirmar que a validade do equipamento seria a mesma em idosos com comorbidades (Nunan *et al.*, 2009).

Nossos resultados, também, sugerem a capacidade do estado cognitivo global e da capacidade funcional do idoso em prever as variações da unidade normalizada do componente de alta e baixa frequência, independentemente da idade. Nossos resultados mostraram que maior estado cognitivo global e maior capacidade funcional estão associados ao aumento do componente de alta

frequência. Esses marcadores poderiam auxiliar na escolha de intervenções adequadas para a prevenção do desenvolvimento da DA e da disfunção autonômica. Entretanto, o número de indivíduos incluídos no presente estudo é pequeno, o que dificulta generalizações destes achados para grupos maiores.

Esses achados nos incentivam a continuar a investigação sobre o controle cardiovascular autonômico em idosos com DA. Por outro lado, em projetos futuros, pretendemos utilizar análises e métodos mais robustos para o estudo dos índices da variabilidade da frequência cardíaca.

#### **4.6. Conclusão**

Os resultados obtidos mostraram que idosos com DA apresentam uma redução da atividade vagal, menor complexidade do sistema de controle autonômico e um prejuízo da capacidade funcional. As bandas de baixa e alta frequência normalizada permanecem diferentes entre os grupos mesmo após o controle da idade e da capacidade funcional, sugerindo uma sensibilidade destas medidas para avaliação da disfunção autonômica na DA. Este estudo sugere que a capacidade funcional e o estado cognitivo global podem prever as alterações observadas nas bandas de alta e baixa frequência da VFC na DA. Além disso, a análise de entropia pode ampliar a compreensão das alterações observadas no controle cardiovascular autonômico em pacientes com DA.

#### 4.7. Referências

ALLAN, L. M. et al. Autonomic dysfunction in dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, v. 78, n. 7, p. 671-677, Jul 2007. ISSN 0022-3050. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000247527400005 >.

\_\_\_\_\_. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 19, n. 2-3, p. 140-144, 2005 2005. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000226979100014 >.

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. [Reliability of the Brazilian version of the ++abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form]. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 57, n. 2B, p. 421-6, Jun 1999. ISSN 0004-282X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450349> >.

ARCOVERDE, C. et al. Role of physical activity on the maintenance of cognition and activities of daily living in elderly with Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 66, n. 2B, p. 323-7, Jun 2008. ISSN 0004-282X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641864> >.

ASSOCIATION, A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* Washington: 1994.

ASSOCIATION, A. S. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, v. 11, n. 3, p. 332-84, Mar 2015. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984581> >.

BALLARD, C. et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, v. 377, n. 9770, p. 1019-31, Mar 2011. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371747> >.

BARNES, D. E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, v. 10, n. 9, p. 819-28, Sep 2011. ISSN 1474-4465. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775213> >.

BERNTSON, G. G. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, v. 34, n. 6, p. 623-48, Nov 1997. ISSN 0048-5772. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9401419> >.

COHEN; JACOB. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

DA COSTA DIAS, F. L. et al. Cholinesterase inhibitors modulate autonomic function in patients with Alzheimer's disease and mixed dementia. *Curr Alzheimer Res*, v. 10, n. 5, p. 476-81, Jun 2013. ISSN 1875-5828. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627707> >.

DE MEERSMAN, R. E.; STEIN, P. K. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol*, v. 74, n. 2, p. 165-73, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045727> >.

DE VILHENA TOLEDO, M. A.; JUNQUEIRA, L. F. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*, v. 8, n. 2, p. 109-18, Jun 2008. ISSN 1447-0594. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713163> >.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975. ISSN 0022-3956. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204> >.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068> >.

HESSEBERG, K.; BENTZEN, H.; BERGLAND, A. Reliability of the senior fitness test in community-dwelling older people with cognitive impairment. *Physiother Res Int*, v. 20, n. 1, p. 37-44, Mar 2015. ISSN 1471-2865. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925585> >.

HUGHES, C. P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, v. 140, p. 566-72, Jun 1982. ISSN 0007-1250. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7104545> >.

KASANUKI, K. et al. Impaired heart rate variability in patients with dementia with Lewy bodies: Efficacy of electrocardiogram as a supporting diagnostic marker. *Parkinsonism Relat Disord*, v. 21, n. 7, p. 749-54, Jul 2015. ISSN 1873-5126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962552> >.

KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I.; COLCOMBE, S. J. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol* (1985), v. 101, n. 4, p. 1237-42, Oct 2006. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778001> >.

MACIEL, B. C. et al. Parasympathetic contribution to bradycardia induced by endurance training in man. *Cardiovasc Res*, v. 19, n. 10, p. 642-8, Oct 1985. ISSN 0008-6363. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053139> >.

MADEIRO, J. P. V. et al. Análise de Desempenho da Entropia Aproximada (ApEn) na análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). In: *PROCEEDINGS, I., V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB, 2011, Havana, Cuba*. Springer. p.1182-1185.

MANOR, B.; LIPSITZ, L. A. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 45, p. 287-93, Aug 2013. ISSN 1878-4216. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985940> >.

MASUDA, Y.; KAWAMURA, A. Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 41 Suppl 1, p. S67-71, Jan 2003. ISSN 0160-2446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12688400> >.

MCLAREN, A. T. et al. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 15, n. 4, p. 183-8, 2003. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626850> >.

MEDICINE, A. C. O. S. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, v. 41, n. 3, p. 687-708, Mar 2009. ISSN 1530-0315. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204579> >.

NUNAN, D. et al. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc*, v. 41, n. 1, p. 243-50, Jan 2009. ISSN 1530-0315. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092682> >.

\_\_\_\_\_. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *Eur J Appl Physiol*, v. 103, n. 5, p. 529-37, Jul 2008. ISSN 1439-6319. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427831> >.

PINCUS, S. M. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci*, v. 954, p. 245-67, Dec 2001. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11797860> >.

RIKLI et al. *Senior Fitness Test Manual* Champaign: Human Kinetics, 2001.

RIKLI, R. A.; JONES, C. J. Assessing Physical Performance in independent Older Adults: Issues and guidelines. *Journal of Aging & Physical Activity*, v. 5, n. 3, p. 244, 1997.

ROSE, D. J. Promoting functional independence in older adults at risk for falls: The need for a multidimensional programming approach. *Journal of Aging and Physical Activity*, v. 10, n. 2, p. 1-19, 2002.

SERENIKI et al. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 30 2008.

SHIN, K. et al. Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. *Med Sci Sports Exerc*, v. 29, n. 11, p. 1482-90, Nov 1997. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372486> >.

STEFANACCI, R. G. The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. *Am J Manag Care*, v. 17 Suppl 13, p. S356-62, Nov 2011. ISSN 1936-2692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22214393> >.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*, v. 113, n. 1, p. 210-20, Jan 2014. ISSN 1872-7565. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054542> >.

THAYER, J. F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 36, n. 2, p. 747-56, Feb 2012. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178086> >.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, v. 141, n. 2, p. 122-31, May 2010. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061> >.

UMEGAKI, H.; KHOOKHOR, O. The response of the autonomic nervous system to the cholinesterase inhibitor, donepezil. *Neuro Endocrinol Lett*, v. 34, n. 5, p.

383-7, 2013. ISSN 0172-780X. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922048> >.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev Bras Cir Cardiovasc, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

WICHI, R. B. et al. A brief review of chronic exercise intervention to prevent autonomic nervous system changes during the aging process. Clinics (Sao Paulo), v. 64, n. 3, p. 253-8, 2009. ISSN 1980-5322. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330253> >.

ZULLI, R. et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc, v. 53, n. 12, p. 2135-9, Dec 2005. ISSN 0002-8614. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398898> >.

## 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação teve como objetivo investigar os índices da VFC que melhor descrevem o controle cardiovascular autonômico em idosos com DA e avaliar os fatores que possam explicar as variações dos índices de VFC. No estudo 1, a partir de uma revisão sistemática com meta-análise investigamos a magnitude do tamanho do efeito dos índices de VFC na avaliação da disfunção autonômica em pessoas idosas com demência e calculamos a diferença média padronizada para os índices de VFC em idosos com DA. No estudo 2, num modelo de corte transversal comparamos a VFC e a capacidade funcional em idosos com doença de Alzheimer e investigamos a relação entre a capacidade funcional e a VFC em idosos com DA. Em ambos estudos o grupo de idosos saudáveis foi utilizado como controle.

A hipótese principal, de que os idosos com DA apresentam menor VFC que os idosos saudáveis, foi parcialmente confirmada. No estudo 1, o tamanho de efeito negativo sugere a existência da disfunção autonômica na demência. Entretanto, o resultado da meta-análise do componente de alta frequência no grupo AD não confirmam esta hipótese. No estudo 2, os idosos com DA apresentaram menor controle cardiovascular autonômico, menor atividade vagal e menor irregularidade do sistema. Contudo, somente os índices de SDRR, RMSSD, HF e ApEn apresentaram tamanho de efeito negativo, corroborando aos achados observados na literatura (Zulli *et al.*, 2005; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008). A redução dos índices RMSSD e HF observada em ambos estudos podem ser justificadas pelas alterações do sistema cardiovascular, principalmente, as associadas ao déficit colinérgico do sistema parassimpático, uma vez que estes índices são marcadores da atividade vagal (Berntson *et al.*, 1997; Thayer *et al.*, 2012).

Todavia, a variância da medida e a metodologia dos estudos pode contribuir para diversidade dos resultados observados (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015). O processamento de sinal e a caracterização da amostra (histórico de medicações, comorbidades, nível de condicionamento físico e estilo de vida) podem ter influenciado alguns resultados. Além disso, para algumas medidas

como médiaRR, SDRR, LF ms<sup>2</sup> e a potência total seria necessária uma amostra relativamente maior para satisfazer o poder estatístico da análise, isto pode ter influenciado os resultados observados para estas medidas. Entretanto, são poucos estudos com o uso da VFC em idosos com DA e nenhum estudo com uma amostra suficientemente grande para determinados índices (Allan *et al.*, 2005; Zulli *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2007; De Vilhena Toledo e Junqueira, 2008; Kasanuki *et al.*, 2015).

Este foi o primeiro estudo a utilizar a análise não linear em idosos com DA. A análise de entropia pode ampliar a compreensão das alterações observadas no controle cardiovascular autonômico em pacientes com DA. Todavia, a medida está associada a baixa capacidade funcional observada nos idosos com DA. Nossos resultados, também, mostraram que maior estado cognitivo global e maior capacidade funcional estão associados ao aumento do componente de alta frequência. Além disso, sugerem que estado cognitivo global e a capacidade funcional do idoso são capazes de prever as variações da unidade normalizada do componente de alta e baixa frequência, independente da idade.

Apesar das limitações deste estudo, nossos achados nos incentivam a continuar a investigação sobre o controle cardiovascular autonômico em idosos com DA.

## **6 - CONCLUSÃO**

A disfunção autonômica em idosos com DA está associada à redução da atividade vagal, menor complexidade do sistema e um prejuízo da capacidade funcional. A unidade normalizada do componente de alta e baixa frequência mostrou uma sensibilidade para avaliação da disfunção autonômica na DA, permanecendo diferente entre os grupos mesmo após o controle da idade e da capacidade funcional. Além disso, a análise de entropia pode ampliar a compreensão das alterações observadas no controle cardiovascular autonômico em pacientes com DA. Este estudo sugere que a capacidade funcional e o estado cognitivo global podem prever as alterações observadas nos

componentes de alta e baixa frequência da VFC na DA. No entanto, são necessárias análises mais robustas para reforçar estes resultados.

## 7- REFERENCIAS

ABBOTT, R. D. et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. **JAMA**, v. 292, n. 12, p. 1447-53, Sep 2004. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383515> >.

ALLAN, L. M. et al. Autonomic dysfunction in dementia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 7, p. 671-7, Jul 2007. ISSN 1468-330X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178816> >.

\_\_\_\_\_. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 19, n. 2-3, p. 140-144, 2005 2005. ISSN 1420-8008. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000226979100014 >.

ALLEN, J. J.; CHAMBERS, A. S.; TOWERS, D. N. The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 243-62, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070982> >.

ASSOCIATION, A. S. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, v. 11, n. 3, p. 332-84, Mar 2015. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984581> >.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003. ISSN 0112-1642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974657> >.

BALLARD, C. et al. Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 377, n. 9770, p. 1019-31, Mar 2011. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371747> >.

\_\_\_\_\_. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. **Neurology**, v. 51, n. 6, p. 1760-2, Dec 1998. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9855544> >.

BARTUS, R. T.; EMERICH, D. F. Cholinergic markers in Alzheimer disease. **JAMA**, v. 282, n. 23, p. 2208-9, Dec 1999. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605966> >.

BRUNETTO, A. F. et al. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. **Rev Bras Med Esporte** v. 11, n. 1, 2005.

BUCHMAN, A. S. et al. Grip strength and the risk of incident Alzheimer's disease. **Neuroepidemiology**, v. 29, n. 1-2, p. 66-73, 2007. ISSN 1423-0208. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925596> >.

CARTER, J. B.; BANISTER, E. W.; BLABER, A. P. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. **Sports Med**, v. 33, n. 1, p. 33-46, 2003. ISSN 0112-1642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477376> >.

CERVANTES BLÁSQUEZ, J. C.; RODAS FONT, G.; CAPDEVILA ORTÍS, L. Heart-rate variability and precompetitive anxiety in swimmers. **Psicothema**, v. 21, n. 4, p. 531-6, Nov 2009. ISSN 0214-9915. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861094> >.

COLCOMBE, S.; KRAMER, A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. **Psychol Sci**, v. 14, n. 2, p. 125-30, Mar 2003. ISSN 0956-7976. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12661673> >.

DE MEERSMAN, R. E. Heart rate variability and aerobic fitness. **Am Heart J**, v. 125, n. 3, p. 726-31, Mar 1993. ISSN 0002-8703. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8438702> >.

DE MEERSMAN, R. E.; STEIN, P. K. Vagal modulation and aging. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 165-73, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045727> >.

DE VILHENA TOLEDO, M. A.; JUNQUEIRA, L. F. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. **Geriatr Gerontol Int**, v. 8, n. 2, p. 109-18, Jun 2008. ISSN 1447-0594. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713163> >.

DIAS et al. **Perfil clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista.** revista da associação médica brasileira. Rio de Janeiro. 59(5): 435–441 p. 2013.

EGGERMONT et al. **Exercise, cognition and Alzheimer's disease: More is not necessarily better.** Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 30: 562–575 p. 2006.

ENGELHARDT et al. **Alzheimer disease neuropathology: understanding autonomic dysfunction.** *Dementia & Neuropsychologia*. São Paulo. 2: 183-191 p. 2008.

FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-7, Dec 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360788> >.

FIEST, K. M. et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Can J Neurol Sci**, v. 43 Suppl 1, p. S51-82, Apr 2016. ISSN 0317-1671. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307128> >.

FILLIT, H. et al. Cardiovascular risk factors and dementia. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 6, n. 2, p. 100-18, Jun 2008. ISSN 1543-5946. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675769> >.

FORCE, T. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068> >.

FRONCHETTI, L. et al. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo. Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Port Cien Desp.**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2006.

GALPER, D. I. et al. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, n. 1, p. 173-8, Jan 2006. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394971> >.

GAO, X. et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 5, p. 1486-94, Nov 2007. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991663> >.

GATZ, M. Educating the brain to avoid dementia: can mental exercise prevent Alzheimer disease? **PLoS Med**, v. 2, n. 1, p. e7, Jan 2005. ISSN 1549-1676. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15696217> >.

GATZ, M. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 168-74, Feb 2006. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461860> >.

GOLDBERGER, A. L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. **Lancet**, v. 347, n. 9011, p. 1312-4, May 1996. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622511> >.

GUYTON, A. C.; EDWARD, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 2011.

HAMER, M.; CHIDA, Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. **Psychol Med**, v. 39, n. 1, p. 3-11, Jan 2009. ISSN 0033-2917. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570697> >.

HANSEN, A. L. et al. Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. **Eur J Appl Physiol**, v. 93, n. 3, p. 263-72, Dec 2004. ISSN 1439-6319. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338220> >.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353-6, Jul 2002. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130773> >.

KAPLAN, D. T. et al. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. **Biophys J**, v. 59, n. 4, p. 945-9, Apr 1991. ISSN 0006-3495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065195> >.

KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I.; COLCOMBE, S. J. Exercise, cognition, and the aging brain. **J Appl Physiol (1985)**, v. 101, n. 4, p. 1237-42, Oct 2006. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778001> >.

KRIL, J. J. et al. Neuron loss from the hippocampus of Alzheimer's disease exceeds extracellular neurofibrillary tangle formation. **Acta Neuropathol**, v. 103, n. 4, p. 370-6, Apr 2002. ISSN 0001-6322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904757> >.

LARSON, E. B. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 2, p. 73-81, Jan 2006. ISSN 1539-3704. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418406> >.

LOW, P. A. et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. **Mayo Clin Proc**, v. 70, n. 7, p. 617-22, Jul 1995. ISSN 0025-6196. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791382> >.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-92, Aug 1991. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860193> >.

MARTINS-PINGE, M. C. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 9, p. 848-54, Sep 2011. ISSN 1414-431X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956530> >.

MATTA MELLO PORTUGAL, E. et al. Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. **Neuropsychobiology**, v. 68, n. 1, p. 1-14, 2013. ISSN 1423-0224. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774826> >.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. . 6. rio de janeiro: 2008.

MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. **Exp Physiol**, v. 94, n. 9, p. 947-60, Sep 2009. ISSN 1469-445X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617267> >.

MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 2, p. 71-80, Feb 2009. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706440> >.

NEWMAN, A. B. et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 7, p. 1101-7, Jul 2005. ISSN 0002-8614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108925> >.

NOAKES, T. D.; ST CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, E. V. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. **Br J Sports Med**, v. 39, n. 2, p. 120-4, Feb 2005. ISSN 1473-0480. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665213> >.

PARRY, D. et al. Cognition and performance: anxiety, mood and perceived exertion among Ironman triathletes. **Br J Sports Med**, v. 45, n. 14, p. 1088-94, Nov 2011. ISSN 1473-0480. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542977> >.

PERINI, R.; VEICSTEINAS, A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. **Eur J Appl Physiol**, v. 90, n. 3-4, p. 317-25, Oct 2003. ISSN 1439-6319. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13680241> >.

PINCUS, S. M. Assessing serial irregularity and its implications for health. **Ann N Y Acad Sci**, v. 954, p. 245-67, Dec 2001. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11797860> >.

POPE, S. K.; SHUE, V. M.; BECK, C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? **Annu Rev Public Health**, v. 24, p. 111-32, 2003. ISSN 0163-7525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415146> >.

PORGES, S. W. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. **Int J Psychophysiol**, v. 42, n. 2, p. 123-46, Oct 2001. ISSN 0167-8760. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587772> >.

\_\_\_\_\_. The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. **Cleve Clin J Med**, v. 76 Suppl 2, p. S86-90, Apr 2009. ISSN 1939-2869. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376991> >.

\_\_\_\_\_. **Teoria Polivagal: fundamentos neurofisiológicos das emoções, apego, comunicação e auto-regulação**. Rio de Janeiro: Senses Neurociências e Aprendizagem., 2012.

PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimers Dement**, v. 9, n. 1, p. 63-75.e2, Jan 2013. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305823> >.

RATEY, J. J.; HAGERMAN, E. **Corpo Ativo - Mente Desperta - A Nova Ciência Do Exercício Físico E Do Cérebro**. 2012.

RATEY, J. J.; LOEHR, J. E. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. **Rev Neurosci**, v. 22, n. 2, p. 171-85, 2011. ISSN 0334-1763. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417955> >.

SANDERCOCK, G. R.; BRODIE, D. A. The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. **Scand J Med Sci Sports**, v. 16, n. 5, p. 302-13, Oct 2006. ISSN 0905-7188. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16774653> >.

SCHUMACHER, A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. **Biol Res Nurs**, v. 5, n. 3, p. 211-21, Jan 2004. ISSN 1099-8004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14737922> >.

SELKOE, D. J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiol Rev**, v. 81, n. 2, p. 741-66, Apr 2001. ISSN 0031-9333. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274343> >.

**SERENIKI et al. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos** A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 30 2008.

SOSA-ORTIZ, A. L.; ACOSTA-CASTILLO, I.; PRINCE, M. J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. **Arch Med Res**, v. 43, n. 8, p. 600-8, Nov 2012. ISSN 1873-5487. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159715> >.

STEFANACCI, R. G. The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. **Am J Manag Care**, v. 17 Suppl 13, p. S356-62, Nov 2011. ISSN 1936-2692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22214393> >.

TERI, L. et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 290, n. 15, p. 2015-22, Oct 2003. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559955> >.

THAYER, J. F. et al. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. **Ann Behav Med**, v. 37, n. 2, p. 141-53, Apr 2009. ISSN 1532-4796. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424767> >.

THAYER, J. F.; LANE, R. D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. **J Affect Disord**, v. 61, n. 3, p. 201-16, Dec 2000. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163422> >.

\_\_\_\_\_. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 224-42, Feb 2007. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182165> >.

\_\_\_\_\_. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 2, p. 81-8,

Feb 2009. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771686> >.

THAYER, J. F.; STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1088, p. 361-72, Nov 2006. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192580> >.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, v. 141, n. 2, p. 122-31, May 2010. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061> >.

TOLEDO, M. A.; JUNQUEIRA, L. F. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. **Clin Auton Res**, v. 20, n. 1, p. 11-7, Feb 2010. ISSN 1619-1560. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830511> >.

VALENZUELA, M.; SACHDEV, P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 179-87, Mar 2009. ISSN 1545-7214. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225276> >.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

WANG, S. J. et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. **Age Ageing**, v. 23, n. 5, p. 400-4, Sep 1994. ISSN 0002-0729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7825487> >.

WEUVE, J. et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. **JAMA**, v. 292, n. 12, p. 1454-61, Sep 2004. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383516> >.

WICHI, R. B. et al. A brief review of chronic exercise intervention to prevent autonomic nervous system changes during the aging process. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 64, n. 3, p. 253-8, 2009. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330253> >.

WILSON, R. S. et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. **Neurology**, v. 69, n. 20, p. 1911-20, Nov 2007. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596582> >.

WOLF, S. A. et al. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 12, p. 1314-23, Dec 2006. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806094> >.

WOODS, B. et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, p. CD005562, 2012. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336813> >.

ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA, B. et al. Clinical and functional assessment of dysautonomia and its correlation in Alzheimer's disease. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, v. 27, n. 8, p. 592-9, Dec 2012. ISSN 1938-2731. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23007287> >.

ZULLI, R. et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 12, p. 2135-9, Dec 2005. ISSN 0002-8614. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398898> >.

**ANEXO 1****Encaminhamento para pesquisas CDA**

Encaminho o (a) paciente

---

Para participar da pesquisa:

Eficácia do Exercício Físico no Tratamento da Depressão, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson - pesquisadora responsável Andréa Camaz Deslandes

Data:     /     /

---

Assinatura do médico responsável



## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO  
MAIOR, DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇA DE PARKINSON.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Av. Venceslau Braz, nº 95, Botafogo, Rio de Janeiro.

Nome:	
Telefone:	
Data de Nascimento:	

Eu, acima identificado, estou sendo formalmente convidado a fazer parte, como voluntário, do estudo intitulado “EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR, DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇA DE PARKINSON”. Estou ciente que para minha participação será necessário ler e assinar este documento, no qual concordo formalmente com a minha participação em todas as etapas da pesquisa. Estou ciente que estudo tem como objetivo avaliar o efeito do exercício físico no tratamento de doenças mentais (Depressão, Alzheimer e Parkinson) através de parâmetros eletrofisiológicos, neuropsicológicos, funcionais e sintomas de doença. Tais resultados serão associados a questões de saúde pública como risco de quedas, perda de mobilidade funcional, quantidade de internações, uso de medicamentos, recorrência e/ou evolução do transtorno.

Etapas do Projeto de Pesquisa:

Primeira Avaliação

Intervenção por 3 meses

Segunda Avaliação

Intervenção por mais 3 meses

Terceira Avaliação

Estou ciente que todas as atividades realizadas serão previamente informadas e que a pesquisa poderá ser interrompida a qualquer momento, por mim ou pelo pesquisador, no momento em que desejar, devido a sinais de fadiga e/ou desconforto geral, sem a obrigatoriedade de prestar quaisquer esclarecimentos. O tempo estimado para minha participação na pesquisa é de seis meses.

Estou ciente de que os riscos associados à minha participação no projeto estão relacionados às possíveis respostas decorrentes dos testes de capacidade funcional ou das sessões de treinamento, como pequena elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. Em todas as avaliações estarão presentes profissionais de saúde capacitados para o suporte básico à vida. Sendo de total responsabilidade do pesquisador principal o suporte a intercorrências durante os procedimentos, incluindo, acompanhamento e pagamento de eventuais despesas geradas.

Estou ciente de que os resultados dos procedimentos a que serei submetido serão confidenciais e fornecidos apenas a mim ou aos profissionais envolvidos nos testes.

Concordo que os resultados dos testes por mim realizados sejam utilizados para fins educacionais e/ou de pesquisa (apresentação em aulas, palestras, publicações etc.) sem que meu nome seja, em momento algum identificado. Estou ciente de que em qualquer momento eu poderei encerrar a participação no estudo sem a obrigatoriedade de prestar qualquer

esclarecimento e sem um único ônus à minha pessoa. A qualquer momento, poderei contatar o pesquisador responsável, Prof. Dra. Andrea Camaz Deslandes, através do telefone nº (21) 99726-9778 ou e-mail [lanexugf@gmail.com](mailto:lanexugf@gmail.com), a médica responsável pela avaliação cardiológica, Dra. Christiane Hellmuth, através do telefone nº (21) 2521-1749, o médico responsável pela avaliação dos exames eletroencefalográficos, Dr Márcio Bezerra, através do telefone nº (21) 97894-9447, ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Receberei uma cópia assinada deste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

#### **Autorização para uso da Imagem**

Autorizo o registro fotográfico e de vídeo durante a realização de quaisquer procedimentos relacionados a este estudo, sabendo que será utilizado única e exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, incluindo publicação em literatura especializada. A negativa a esta autorização não inviabiliza sua participação neste estudo.

Autorização para participação na pesquisa:

---

Pesquisador Responsável

---

Participante

---

Testemunha

Data \_\_\_\_\_

Autorização para uso da imagem:

---

Participante

## ANEXO 3

## ANAMNESE

**Avaliador:** \_\_\_\_\_  
**Data:** \_\_\_\_\_  
**Telefone de Contato:** \_\_\_\_\_  
**Encaminhado:** \_\_\_\_\_  
**Nome:** \_\_\_\_\_  
**Gênero (M ou F):** \_\_\_\_\_ **Nº Prontuário:** \_\_\_\_\_  
**TCLE:** \_\_\_\_\_

## Demográfica

Idade \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_  
 Qual é sua língua primária? Português \_\_\_\_\_  
 Outra \_\_\_\_\_  
 Onde residiu a maior parte da vida? Área rural \_\_\_\_\_  
 Ambas \_\_\_\_\_  
 Cidade \_\_\_\_\_  
 Nível Educacional \_\_\_\_\_ Quantos anos estudou? \_\_\_\_\_  
 Profissão Principal \_\_\_\_\_  
 Estado civil? Solteir o \_\_\_\_\_  
 Casado / co habita \_\_\_\_\_  
 Separado / Mora sozinho \_\_\_\_\_  
 Viúvo (a) \_\_\_\_\_  
 Filhos: Sim \_\_\_\_\_ Quantos? \_\_\_\_\_  
 Não \_\_\_\_\_

## Critério de Classificação Econômica

Quantidade de Itens	0	1	2	3	4 ou mais	A1	42 - 46
Televisão em cores	0	1	2	3	4	A2	35 - 41
Rádio	0	1	2	3	4	B1	29 - 34
Banheiro	0	4	5	6	7	B2	23 - 28
Automóvel	0	4	7	9	9	C1	18 - 22

<b>Empregados</b>	0	3	4	4	4	C2	14 - 17
Máquina de lavar	0	2	2	2	2	D	08 - 13
DVD	0	2	2	2	2	E	0 - 7
Geladeira	0	4	4	4	4		
Freezer (geladeira duplex)	0	2	2	2	2		
Pontuação:	Classificação						

**Saúde**

Queixa

Principal: \_\_\_\_\_

Você já recebeu algum desses diagnósticos de algum médico?

Doença Cardiovascular	sim _____	não _____	1
Classificação Diagnóstica	<b>AHA</b> _____	<b>NYHA</b> _____	
Doença Neurológica	sim _____	não _____	3
Doença Hepática	sim _____	não _____	4
Doença Renal	sim _____	não _____	5
Doença da Tireoide	sim _____	não _____	6
Doença Pulmonar	sim _____	não _____	7
Doença Psiquiátrica	sim _____	não _____	8
Transtorno de Humor	sim _____	não _____	9
Diabetes	sim _____	não _____	10
Meningite	sim _____	não _____	11
Tumor	sim _____	não _____	12
Câncer	sim _____	não _____	13
AVC	sim _____	não _____	14
Esclerose	sim _____	não _____	15
Enxaqueca	sim _____	não _____	16
<i>Você continua?</i>	sim _____	não _____	17
Lesão Ortopédica	sim _____	não _____	18
Cirurgia	sim _____	não _____	19
Outra doença crônica	sim _____	não _____	20
Fumo?	nunca fumou _____	ex fumante _____	fumante _____
		tempo que fumou _____	Quantidade _____ (Diária)
Usa álcool?	_____	Regularidade e _____	(Semanal)

**Medicamentos em uso (substância e dose):**

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

### Capacidade Física - VSAQ

1	6	11
2	7	12
3	8	13
4	9	
5	10	

Pontuação \_\_\_\_\_  
 Classificação \_\_\_\_\_

### Avaliação Física

Quedas (ano) Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Quantas? \_\_\_\_\_

Circunstância \_\_\_\_\_

Total (histórico) \_\_\_\_\_

Sequela \_\_\_\_\_

Peso (kg) \_\_\_\_\_

Altura (cm) \_\_\_\_\_

PA (mmHg) \_\_\_\_\_

FC (bpm) \_\_\_\_\_

Abd (cm) \_\_\_\_\_

IMC =  $\text{Peso} / \text{Altura}^2$

Cintura (cm) \_\_\_\_\_

RCQ =  $\text{Cintura} / \text{Quadril}$

Quadril (cm) \_\_\_\_\_

Dinamometria

Braço D E \_\_\_\_\_

Classificação: \_\_\_\_\_

Treino \_\_\_\_\_

1 \_\_\_\_\_

Tentativa \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_

Tentativa \_\_\_\_\_

a \_\_\_\_\_

## ANEXO 4

## MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEM)

Nome: \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**Pontos de Corte**

Anos de estudo: \_\_\_\_\_ analfabeto 13

\_\_\_\_\_ 1 a 7 anos 18

\_\_\_\_\_ 8 + anos 26

Pontuação Máxima	Pontuação do paciente	
5		<b>Orientação temporal:</b> Dia _____, mês _____, ano _____, dia da semana _____, horas _____ (0 a 5).
5		<b>Orientação espacial:</b> Local (específico) _____, País, _____, bairro _____, cidade _____, estado _____ (0 a 5).
3		<b>Registro:</b> repetir: cadeira _____, sapato _____, bicicleta _____.
5		<b>Cálculo:</b> $100-7=93$ _____; $93-7=86$ _____, $86-7=79$ _____; $79-7=72$ _____; $72-7=65$ _____ (0 a 5) <b>ou</b> MUNDO: O, D, N, U, M _____
3		<b>Memória recente:</b> Quais foram as três palavras que te pedi para repetir? _____ (0 a 3)
9		<b>Linguagem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nomear dois objetos: caneta _____ e relógio _____ (0 a 2)</li> <li>▪ Repetir a expressão “nem aqui, nem ali, nem lá” _____ (0 a 1)</li> <li>▪ Comando de três estágios: apanhar esta folha de papel com a mão direita, dobrar ao meio e coloca-la no chão _____ (0 a 3)</li> <li>▪ Ler e executar (feche os olhos) _____ (0 a 1)</li> <li>▪ Escrever uma frase completa _____ (0 a 1)</li> <li>▪ Copiar o diagrama: _____ (0 a 1)</li> </ul>
30		<b>Obs:</b>

## ANEXO 5

Nome: \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_

Cuidador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ESTADIAMENTO CLÍNICO DAS DEMÊNCIAS (CDR)**

	<b>SEM DEMÊNCIA CDR 0</b>	<b>DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL CDR 0,5</b>	<b>DEMÊNCIA LEVE CDR 1</b>	<b>DEMÊNCIA MODERADA CDR 2</b>	<b>DEMÊNCIA SEVERA CDR 3</b>
<b>MEMÓRIA</b>	Sem perda de memória ou pequenos e ocasionais esquecimentos	Pequenos mas frequentes esquecimentos; lembrança parcial de acontecimentos; 'esquecimento benigno'	Moderada perda da memória, mais marcadamente para acontecimentos recentes, interferindo nas atividades do cotidiano	Severa perda de memória; lembra-se apenas de assuntos intencionalmente vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas	Severa perda de memória; somente fragmentos permanecem
<b>ORIENTAÇÃO</b>	Orientação perfeita	Totalmente orientado, exceto por pequenas dificuldades relacionadas com o tempo (horário)	Moderada dificuldade com orientação temporal; orientado com relação ao local do exame; pode haver desorientação geográfica para outros locais	Severa dificuldade relacionada com o tempo; frequentemente desorientado com relação ao tempo e espaço	Total desorientação tempo-espacial, reconhece apenas as pessoas mais íntimas
<b>JULGAMENTO E DISCERNIMENTO</b>	Resolve bem os problemas do cotidiano: bom discernimento	Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças	Moderada dificuldade em resolver problemas por si mesmo; dificuldades no discernimento de semelhanças e diferenças	Importante dificuldade em resolver problemas com independência; discernir entre semelhanças e diferenças; crítica e julgamento comprometidos	Incapaz de resolver problemas
<b>PARTICIPAÇÃO SOCIAL</b>	Independência no desempenho profissional, nas compras, finanças e nas atividades sociais	Alguma dificuldade nessas atividades	Apresenta dependência nessas atividades; apesar de poder participar de algumas; aparenta não apresentar anormalidades à primeira vista	Sem interesse em manter atividades fora de casa; aparenta estar bem para sair e manter atividades fora de casa	Aparenta não ter condições de desempenhar atividades fora de casa
<b>AFAZERES DOMÉSTICOS E PASSATEMPOS</b>	Vive em família, passatempos e interesses intelectuais mantidos	Vive em família, passatempos e interesse intelectual levemente afetado	Suave, mas definitiva dificuldade com atividades domésticas; deixa de realizar atividades; abandona as tarefas/passatempos mais difíceis	Apenas atividades simplificadas; interesses muito restritos	Atividade doméstica praticamente inexistente
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	Totalmente capaz e independente	Totalmente capaz e independente	Precisa ser incentivado/instruído	Necessita de assistência para vestir-se e assear-se	Requer muita ajuda para seus cuidados pessoais; frequentemente incontinente

## ANEXO 6

**Quadro 1 - Apresentação da escala de depressão geriátrica na versão curta (EDG-15)<sup>15</sup>**

Escala de depressão geriátrica na versão curta (EDG-15)	Escore	
	Não	Sim
1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	0
2. Você deixou muito de seus interesses e atividades?	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?	0	1
4. Você se aborrece com frequência?	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	0	1
13. Você se sente cheio de energia?	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	0	1