

1 VARIÁVEIS DE MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA COMO PREDITORAS 2 DE RISCO CARDIOVASCULAR

3 Beatriz Ferreira Dias Xavier¹, Fabiano Henrique Rodrigues Soares MSc².

4 ¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN

5 ²Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio Grande do Norte,
6 Natal-RN

7

8 **Resumo**

9 **Objetivo:** doenças cardiovasculares representam importante causa de
10 morbimortalidade no mundo, gerando altos custos para os sistemas de saúde
11 globalmente. Identificação de fatores de risco e intervenção precoce é imprescindível
12 para a diminuição do impacto dessas doenças na sociedade. Portanto, nosso objetivo
13 foi avaliar a associação entre as principais variáveis usadas como ponto de corte no
14 algoritmo desenvolvido por Merillo e colaboradores e parâmetros antropométricos,
15 bioquímicos e de capacidade física relacionados ao aumento do risco cardiovascular.
16 **Métodos:** trata-se de uma pesquisa de associação e desenho de estudo seccional
17 com 46 mulheres sedentárias e obesas entre 18 e 45 anos. Foram coletadas medidas
18 de variabilidade da frequência cardíaca e de risco cardíaco (perfil lipídico, medidas
19 antropométricas e composição corporal). Calculamos o coeficiente de correlações de
20 Pearson (r). **Resultados:** Foi encontrada uma correlação positiva entre a idade (anos)
21 e SampEn ($p = 0,006$) e negativa entre a glicemia pós-prandial e HRVti ($p = 0,001$).
22 As participantes foram classificadas como risco aumentado de distúrbios cárdio-
23 metabólicos por meio da RCE ($> 0,50$) e RCQ ($> 0,80$) e, dos parâmetros metabólicos
24 avaliados, apresentaram alteração apenas no colesterol HDL (abaixo do valor

25 desejado). **Conclusão:** houve associação entre as variáveis constantes no algoritmo
26 de Merillo e idade e controle glicêmico.

27

28 Palavras-chave: Modulação autonômica; variabilidade do ritmo cardíaco; risco
29 cardiovascular; glicemia; idade.

30

31 **INTRODUÇÃO**

32 Doenças crônicas e eventos cardiovasculares representam importante causa
33 de morbimortalidade no mundo e geram altos custos para os sistemas de saúde. No
34 entanto, é possível prever o risco de um indivíduo sofrer um evento cardiovascular,
35 mesmo assintomático, através da identificação de fatores de risco e estratificação de
36 risco cardiovascular.(Alexandre e Sposito)

37 A associação entre risco de mortalidade após infarto e redução da variabilidade
38 da frequência cardíaca – heart rate variability (HRV) – foi primeiro demonstrada em
39 1977, tendo a sua importância clínica sido reconhecida somente na década de 80.
40 (Kleiger *et al.*, 1987; Malik *et al.*, 1989; Bigger *et al.*, 1992) Atualmente, há consenso
41 no uso da depressão da HRV apenas como preditor de risco pós-infarto e como sinal
42 precoce de neuropatia diabética.(Pagani *et al.*, 1988; Yamasaki *et al.*, 1991; Heart
43 rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical
44 use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American
45 Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Stys e Stys, 1998) No entanto, já
46 existem estudos em andamento para avaliar a associação entre HRV e insuficiência
47 cardíaca congestiva, prolapso mitral, regurgitação mitral crônica, dentre outras

48 patologias. Atualmente existem vários métodos e variáveis para análise da
49 HRV.(Ramirez-Villegas *et al.*)

50 Diante da nova aplicabilidade clínica da variabilidade do ritmo cardíaco, Melillo
51 propôs um algoritmo para estratificação de risco cardiovascular utilizando variáveis
52 lineares e não lineares de HRV.(Melillo *et al.*, 2015) A variável não linear *Sample*
53 *Entropy* (SampEn) e a variável geométrica *HRV triangular index* (HRVti) foram
54 incluídas como os dois primeiros pontos de corte para a classificação de risco. A
55 SampEn é uma medida de probabilidade de repetição de um padrão em uma
56 determinada série temporal, ao passo que o HRVti é a integral da distribuição de
57 densidade dividida pelo máximo da distribuição da densidade, e ambas refletem a
58 capacidade de modulação autonômica cardíaca através da HRV (Maestri *et al.*;
59 Sameshima *et al.*; Richman e Moorman, 2000; Vanderlei *et al.*, 2009). Apesar de
60 promissor, o algoritmo ainda não foi aplicado em uma amostra clínica para avaliação
61 de sua capacidade de prever o risco cardiovascular.

62 Tendo isso em vista, esse trabalho se propõe a aplicar parte do algoritmo citado
63 e avaliar a associação entre as variáveis usadas como ponto de corte e variáveis
64 antropométricas, bioquímicas e de capacidade física que estão relacionadas a um
65 aumento do risco cardiovascular.

66 **MÉTODOS**

67 *Participantes*

68 Mulheres sedentárias aparentemente saudáveis (N=46), entre 18 e 45 anos (M
69 = 33,13 ±7,88) sem história de complicações metabólicas e cardíacas foram incluídas
70 no estudo. A amostra de conveniência foi constituída por candidatas provenientes da

71 população geral respondendo anúncios publicados em unidades básicas de saúde e
72 no Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do
73 Norte (HUOL/UFRN).

74 As voluntárias foram entrevistadas no Laboratório de Pesquisa Clínica e
75 Epidemiológica do HUOL/UFRN (PesqClin). Para serem incluídas deveriam possuir
76 os seguintes pré-requisitos: ser sedentária e, de acordo com a faixa etária, não estar
77 na menopausa, não estar grávida, sem diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo,
78 síndrome de Cushing, hiperandrogenismo ou qualquer outro tipo de obesidade
79 secundária, não usar medicamentos conhecidos por influenciar marcadores da
80 modulação autonômica cardíaca. Após as entrevistas e triagem a voluntárias
81 incluídas foram convidadas a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido
82 (TCLE) e os demais testes foram agendados para a semana seguinte mais próxima.

83 *Procedimentos*

84 As voluntárias incluídas foram clinicamente avaliadas e responderam a
85 anamnese e questionários para identificação do perfil sócio-demográfico e
86 características clínicas (nível de atividade física habitual, estresse e qualidade do
87 sono). Além disso, medidas antropométricas foram coletadas. A avaliação da
88 capacidade aeróbica máxima e da composição corporal foram marcadas para a
89 manhã mais próxima possível.

90 As participantes foram instruídas a se absterem de bebidas e alimentos que
91 contivessem cafeína, a evitar esforço físico extenuante e consumo de fumo e álcool
92 nas 24 horas que precederam o início das coletas. Medidas de HRV e amostras de
93 sangue foram coletadas para avaliar biomarcadores de perfil lipídico e glicemia.

94 Todas as medidas foram coletadas entre 8h e 10h da manhã para evitar influências
95 circadianas nas variáveis dependentes.

96 *Medidas*

97 Todas as medidas antropométricas foram tomadas de acordo com as normas
98 propostas pelo Colégio Americano de Medicina Esportiva (Thompson *et al.*, 2013) e
99 incluíram massa corporal, estatura, circunferência abdominal (CA cm), circunferência
100 da cintura (CC cm) e circunferência do quadril (CQ cm). A obesidade e a distribuição
101 central do tecido adiposo foram expressas como índice de massa corporal (IMC
102 kg/m²), relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-estatura (RCE). A composição
103 corporal foi avaliada com a mensuração do percentual de gordura corporal total e pelo
104 percentual de gordura central (tronco), investigados pela absorptometria de dupla
105 energia de raios-X (DEXA, GE Healthcare Lunar DXA Systems, Madison, USA).

106 Intervalos consecutivos das curvas R-R foram registradas usando um monitor
107 cardíaco (RS800CX, Polar Electro OY, Kempele, Finlândia). Após a colocação do
108 sensor torácico, as participantes se deitaram em colchonetes confortáveis e foram
109 solicitadas a respirar normalmente e relaxar. As coletas duraram pelo menos 10
110 minutos com cinco minutos de aclimatação ao ambiente e adaptação ortostática,
111 seguidos de cinco minutos de gravações sem aviso prévio. Os intervalos inter-batidas
112 foram extraídos com software específico (Polar ProTrainer 5, 5.40.170, Polar Electro
113 OY, Kempele, Finlândia). Em seguida, a detecção de artefatos foi realizada com
114 robusto algoritmo automático usado pelo software ARTiiFACT, versão 2.9, e foram
115 processados com interpolação cúbica como proposto por Kaufman *et al.* (L *et al.*,
116 2011) Menos de 1% das batidas precisaram ser corrigidas. Finalmente, usamos o

117 software Kubios HRV, versão 2.2 (Kubios OY, Kuopio, Finlândia), para computar
118 medidas dos domínios de tempo e frequência, além de medidas não lineares da HRV.

119 As medidas lineares de tempo incluíram a média dos intervalos adjacentes
120 entre curvas QRS normais (Média RR), a média da frequência cardíaca (Média FC),
121 o desvio padrão da média dos intervalos adjacentes entre curvas QRS normais
122 (SDNN), a raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre
123 curvas QRS normais (RMSSD) e o índice triangular da HRV (HRVTi). SDNN reflete a
124 influência de todos os componentes cíclicos na VFC no período gravado, portanto,
125 representa a variabilidade global. RMSSD, por sua vez, estima as variações de alta
126 frequência na frequência cardíaca, refletindo os componentes de duração curta da
127 influência vagal no miocárdio.(Heart rate variability: standards of measurement,
128 physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of
129 Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

130 No domínio da frequência coletamos a potência total, a potência absoluta em
131 frequência muito baixa (VLF, abaixo de 0,04 Hz), de baixa frequência (LF, entre 0,04
132 até 0,15 Hz) e de alta frequência (HF entre 0,15 e 0,4 Hz). Esses componentes
133 espectrais foram computadas pela *Fast Fourier Transformation*. Consideramos LF
134 expressa em unidades normalizadas (nu) como medida do balanço simpático-vagal,
135 enquanto que a HF em unidades normalizadas como marcador de atividade
136 parassimpática na modulação autonômica cardíaca, também consideramos o
137 coeficiente LH/HF como medida de equilíbrio autonômico no controle cardíaco.(Heart
138 rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical
139 use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American
140 Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

141 As análises quantitativas não lineares incluíram o desvio padrão dos pontos
142 perpendiculares ao eixo da linha de identidade (SD1), o desvio padrão dos pontos ao
143 longo do eixo da linha de identidade (SD2), a entropia aproximada (ApEn) e a entropia
144 amostral (SampEn). SD1 representa as gravações instantâneas da variabilidade
145 batida-a-batida e indica a influência parassimpática no nodo sinoatrial, SD2 é
146 composto por gravações longas da HRV e reflete a variabilidade global, ApEn e
147 SampEn são medidas da complexidade do sinal e avaliam o comportamento cíclico
148 da HRV. Todas essas medidas foram coletadas a partir da análise de distribuição de
149 pares de batidas consecutivas expressas pelo Plot de Poincaré.

150 *Bioética*

151 Trata-se do recorte de uma pesquisa em andamento com protocolo e TCLE
152 em acordo com a Declaração de Helsinki e com a Resolução 466/12 do Conselho
153 Nacional de Saúde/Brasil e foram pré-aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa
154 da UFRN (0153.0.051.000-09). Todas as participantes foram informadas sobre os
155 objetivos do estudo, dos procedimentos, benefícios e possíveis riscos, e concordaram
156 em participar assinando o TCLE. Além disso, este estudo foi registrado no Registro
157 Brasileiro de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4w6yh4/>).

158 *Análise Estatística*

159 Menos de 2% dos dados coletados estavam faltando e foram estimados por
160 imputação múltipla como descrito por Sterne et al. (Sterne *et al.*, 2009) Valores
161 discrepantes foram identificados pelo método de rotulagem de valores extremos
162 proposto por Hoaglin e Iglewicz (Hoaglin e Iglewicz, 1987) e foram substituídos pelo
163 maior valor não considerado outlier como descrito anteriormente. (Hoaglin e Iglewicz,

164 1987; Field, 2013) Estas técnicas preservam o poder estatístico dos testes para
165 estimativas populacionais provenientes de amostras dessa população.

166 Calculamos o coeficiente de correlação de Pearson (r). Quando os coeficientes
167 atingiram significância estatística, aplicamos regressões lineares procurando uma
168 análise mais aprofundada do relacionamento entre as variáveis de variabilidade do
169 ritmo cardíaco e as variáveis antropométricas, bioquímicas e de capacidade física.

170

171 RESULTADOS

172 Os dados antropométricos, de capacidade física e bioquímicos obtidos dos
173 sujeitos de pesquisa estão descritos na Tabela 1. As características antropométricas
174 classificam as participantes como obesas (IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²) confirmada
175 pelo percentual de gordura avaliada pelo DXA (> 40%). Além disso, as participantes
176 podem ser classificadas como risco aumentado de distúrbios cárdio-metabólicos por
177 meio da RCE (> 0,50) e RCQ (> 0,80). Quanto aos valores médios da amostra, a
178 glicemia de jejum apresentou-se dentro da normalidade, assim como a glicemia pós-
179 prandial; o colesterol total, o colesterol LDL e os triglicerídeos estavam dentro da faixa
180 desejável e o colesterol HDL apresentou valores abaixo do normal. (Xavier *et al.*,
181 2013; Milech, 2016) Dos parâmetros avaliados, dois correlacionaram-se com as
182 variáveis de HRV.

183

184 Tabela 1. Matriz de correlações entre as variáveis de interesse

Variáveis	Média ±D.P.	HRVti (r)	SampEn (r)	ApEn (r)
Idade (anos)	33,13 ±7,88	-0,200	0,396*	0,097
Estatura (cm)	160,47 ±6,67	-0,115	-0,067	0,188
Massa corporal (kg)	80,67 ±15,73	-0,260	-0,102	0,069
IMC (kg/m ²)	31,23 ±5,22	-0,260	-0,081	0,006
%Gordura corporal	46,70 ±5,48	0,092	0,016	0,117

%Gordura corporal central	49,40 ±5,40	0,127	0,070	0,157
Razão cintura-estatura	0,56 ±0,07	-0,156	0,008	-0,082
Razão cintura-quadril	0,81 ±0,06	0,010	0,054	-0,157
Glicemia jejum (mg/dL)	83,20 ±13,97	-0,268	-0,109	0,123
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	93,52 ±19,16	-0,461*	0,168	0,092
Colesterol total (mg/dL)	176,01 ±35,98	-0,242	0,161	0,306*
HDL colesterol (mg/dL)	38,37 ±19,16	-0,224	0,103	0,342*
LDL colesterol (mg/dL)	120,76 ±45,13	-0,272	-0,165	0,161
Triglicerídeos (mg/dL)	127,63 ±59,26	-0,195	-0,155	0,040
Cortisol (µg/Dl)	9,76 ±3,03	-0,103	0,236	0,261
VO ₂ Max (ml/kg/min)	23,03 ±3,07	0,025	-0,285	-0,117
Limiar ventilatório (ml/kg/min)	17,92 ±2,42	-0,066	-0,120	0,005

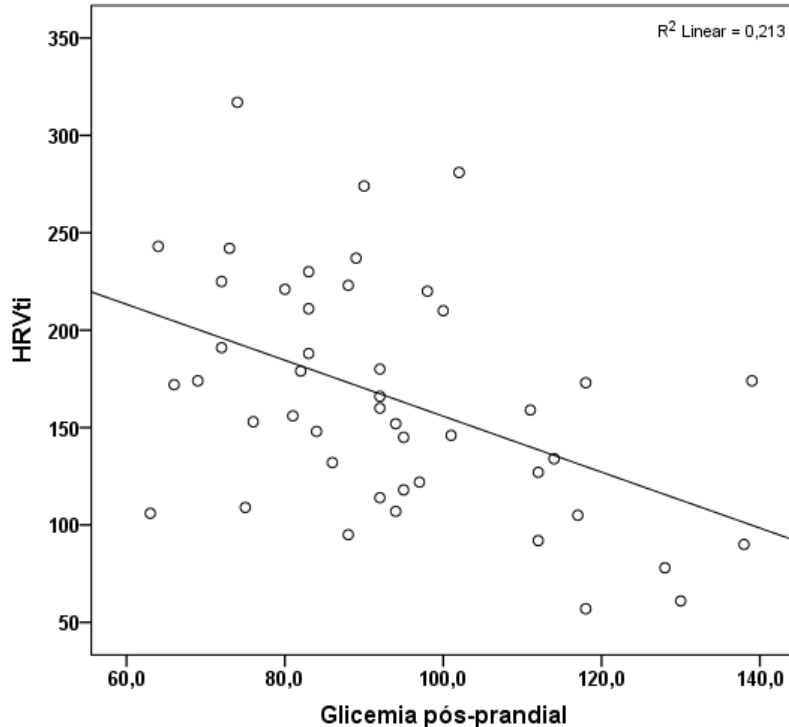
185 * $p < 0,05$.

186

187 Foi identificada uma correlação negativa entre a glicemia pós-prandial e HRVti

188 ($p = 0,001$, 95%CI [-0,663, -0,197], Figura 1). Podemos identificar que 21,3% da

189 redução do HRVti teve influência do nível de glicemia pós-prandial.

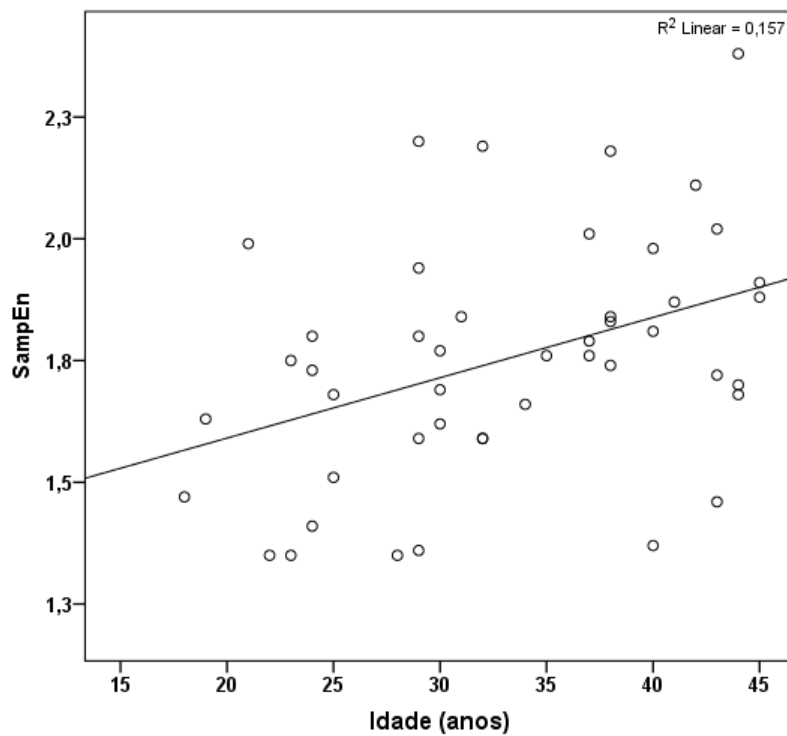


190

191 Figura 1. Redução do HRVti em função do nível de glicemia pós-prandial.

192

193 Uma correlação positiva entre a idade (anos) e SampEn ($p = 0,006$, 95%CI
194 [0,120, 0,616], Figura 2) pôde ser observada, tendo está contribuindo para 15,7% do
195 aumento na SampEn.



196

197 Figura 2. Aumento da SampEn em virtude da idade.

198 DISCUSSÃO

199 O sistema nervoso autônomo exerce importante papel na homeostase do
200 organismo e na modulação cardíaca. Ele permite que, de acordo com estímulos
201 internos ou externos, fisiológicos ou patológicos, ocorra variabilidade do ritmo
202 cardíaco a fim de que o organismo se adapte às novas condições às quais está sendo
203 submetido. Uma diminuição na variabilidade do ritmo cardíaco pode estar associada
204 a alterações patológicas precoces, tendo esse parâmetro o potencial para prever um
205 aumento no risco cardiovascular.(Vanderlei *et al.*, 2009)

206 Dentre as ferramentas disponíveis para análise da HRV existem variáveis não
207 lineares e variáveis lineares. As variáveis não lineares ainda são pouco exploradas,
208 mas poderiam refletir melhor o comportamento fisiológico não linear do ritmo
209 cardíaco, que está suscetível a múltiplos fatores. No presente trabalho focamos nas
210 medidas de entropia (SampEn) e no índice triangular de variabilidade do ritmo
211 cardíaco (HRVti). A SampEn reflete a complexidade de um sistema, a qual é
212 diretamente proporcional à variabilidade cardíaca e inversamente ao risco
213 cardiovascular. O HRVti consiste de uma variável linear que se baseia no
214 processamento dos intervalos RR a partir de métodos geométricos (Sameshima *et*
215 *al.*).

216 Das variáveis antropométricas, a idade se correlacionou positivamente com a
217 SampEn. Isso foi de encontro aos dados disponíveis na literatura, que associam
218 negativamente a idade ao aumento do risco cardiovascular, (Goff *et al.*, 2010) uma
219 vez que valores altos de SampEn estão associados a uma maior capacidade
220 autonômica de modulação cardíaca e menor risco de eventos cardiovasculares
221 futuros.(Paschoal *et al.*, 2006) No entanto, a amostra populacional utilizada não
222 contemplou mulheres com idade acima de 60 nem na menopausa. A baixa produção
223 de estrogênio é um fator que influencia negativamente a capacidade de regulação
224 autonômica do ritmo cardíaco, sendo a menopausa um evento que influencia na
225 diminuição da HRV, de modo que o fato da amostra estudada não contemplar esse
226 público pode ter influenciado no comportamento inesperado da SampEn com relação
227 à idade.(Mercurio *et al.*, 2000; Ribeiro *et al.*, 2001) Mulheres de meia-idade, como as
228 inclusas nesse estudo, têm um maior tônus vagal e maior variabilidade da frequência
229 cardíaca total.(Huikuri *et al.*, 1996) Também já foi demonstrado que, apesar da

230 diminuição linear da variabilidade com a idade, essas mudanças só são significativas
231 a partir dos 60 anos. (Kuo *et al.*, 1999)

232 Já o HRVti correlacionou-se negativamente com a glicemia pós-prandial, como
233 esperado. O descontrole da glicemia e metabolismo dos carboidratos em indivíduos
234 não diabéticos está associado a uma diminuição do controle autonômico do ritmo
235 cardíaco.(Stein *et al.*, 2007; Cherkas *et al.*, 2015; Meyer *et al.*, 2016) Além disso, a
236 glicemia pós prandial é um dos parâmetros utilizados para avaliação da resistência
237 insulínica, que está relacionada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
238 e, por conseguinte, às complicações macro e microvasculares a ela
239 associadas.(Weber, 1895; Lutfi e Elhakeem, 2016; Meyer *et al.*, 2016)

240 Aumentos nos níveis glicêmicos estão envolvidos com alterações nos sistemas
241 nervoso autônomo e cardiovascular, levando, em indivíduos diabéticos, ao aumento
242 do risco cardiovascular e neuropatia. A hiperglicemia está associada a alterações
243 micro e macrovasculares, através de mecanismos relacionados com as vias de
244 metabolização da glicose (via dos polióis, produtos finais de glicação avançada,
245 ativação da proteína quinase C, via da hexosamina) e acúmulo de espécies reativas
246 de oxigênio (EROs) que levam a estresse oxidativo e dano tecidual. As EROs podem
247 alterar componentes celulares e interferir em vias de sinalização intracelular; seu
248 aumento está ligado a danos cardiovasculares e aumento da aterogênese, elevando
249 a morbimortalidade em indivíduos diabéticos. (Capellini *et al.*, 2010; Fiorentino *et al.*,
250 2013)

251 Por sua vez, a neuropatia também pode alterar a função cardíaca, sendo a
252 neuropatia cardíaca importante causa de desfechos desfavoráveis, inclusive morte.
253 Existem várias hipóteses que tentam explicar a etiologia da lesão nervosa, dentre os

254 quais podemos citar a agressão metabólica às fibras nervosas, insuficiência
255 neurovascular, danos autoimunes e deficiência do fator neuro-hormonal de
256 crescimento. Alguns dos mecanismos anteriormente citados para explicar as lesões
257 vasculares também estão envolvidos na gênese da neuropatia, além de um processo
258 conhecido como estresse nitrosativo, o qual envolve a produção excessiva de óxido
259 nítrico e formação de peroxinitrito. A disfunção autonômica pode gerar repercussões
260 em vários sistemas e órgãos, e, quando afeta a modulação cardíaca pode levar a
261 diminuição da HRV.(Vinik *et al.*, 2003; Freeman, 2014)

262 Apesar da maior parte das evidências estar relacionada a níveis glicêmicos
263 patológicos, alterações já podem ser encontradas em pessoas hípidas, manifestando-
264 se por alterações na frequência cardíaca e sua capacidade de recuperação à
265 inspiração, a qual reflete a capacidade de variabilidade da frequência cardíaca.
266 (Valensi *et al.*, 2011) Isso, juntamente com o que foi apresentado nesse estudo,
267 levanta a possibilidade do uso do HRVti como uma ferramenta a mais na avaliação
268 do metabolismo dos carboidratos e suas repercussões no organismo, além de
269 prever o risco cardiovascular dos indivíduos com alterações glicêmicas.

270 **Conclusões**

271 Esse estudo teve como objetivo correlacionar variáveis que mensuram a
272 variabilidade do ritmo cardíaco com fatores de risco cardiovascular. Apenas uma das
273 variáveis de HRV comportou-se como esperado e poucos parâmetros de risco
274 cardiovascular tiveram correlações estatisticamente significativas com as primeiras.

275 O índice triangular de variabilidade do ritmo cardíaco mostrou potencial como
276 ferramenta para avaliação do risco cardiovascular. No entanto, são necessários mais

277 estudos envolvendo o algoritmo de Merillo para que sua aplicabilidade como
278 ferramenta de mensuração de risco cardiovascular seja validada.

279

280 **Reconhecimentos**

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

281 **REFERÊNCIAS**

282 ALEXANDRE, A. S.; SPOSITO, A. C. Análise crítica da estratificação de risco cardiovascular
283 Critical analysis of cardiovascular risk stratification. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**,
284 v. 21, n. 2, p. 2-8, 2011/06PY - 2011

285
286 BIGGER, J. T. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after
287 myocardial infarction. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 164-71, Jan 1992. ISSN 0009-7322.
288 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728446> >.

289
290 CAPELLINI, V. K. et al. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide
291 physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities. **Curr Vasc**
292 **Pharmacol**, v. 8, n. 4, p. 526-44, Jul 2010. ISSN 1875-6212. Disponível em: <
293 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485895> >.

294
295 CHERKAS, A. et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism
296 parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects.
297 **Redox Biol**, v. 5, p. 301-7, Aug 2015. ISSN 2213-2317. Disponível em: <
298 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092779> >.

299
300 FIELD, A. **Discover Statistics Using IBM SPSS**. 4. Oaks, CA: 2013.

301
302 FIORENTINO, T. V. et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes
303 mellitus related cardiovascular diseases. **Curr Pharm Des**, v. 19, n. 32, p. 5695-703, 2013.
304 ISSN 1873-4286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448484> >.

305
306 FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. **Handb Clin Neurol**, v. 126, p. 63-79, 2014.
307 ISSN 0072-9752. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410215> >.

308
309 GOFF, E. A. et al. The influence of age on heart rate variability during morning wakefulness.
310 **Clin Auton Res**, v. 20, n. 3, p. 175-82, Jun 2010. ISSN 1619-1560. Disponível em: <
311 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756828> >.

312
313 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.
314 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing
315 and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996. ISSN 0009-7322.
316 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068> >.

317

318 HOAGLIN, D. C.; IGLEWICZ, B. Fine-Tuning Some Resistant Rules for Outlier Labeling.
319 **Journal of the American Statistical Association**, v. 82, n. 400, p. 1147-1149, 1987. ISSN
320 01621459. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/2289392> >.
321
322 HUIKURI, H. V. et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-
323 aged subjects. **Circulation**, v. 94, n. 2, p. 122-5, Jul 1996. ISSN 0009-7322. Disponível em:
324 < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674168> >.
325
326 KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased
327 mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 59, n. 4, p. 256-62, Feb 1987.
328 ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812275> >.
329
330 KUO, T. B. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. **Am J**
331 **Physiol**, v. 277, n. 6 Pt 2, p. H2233-9, Dec 1999. ISSN 0002-9513. Disponível em: <
332 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600841> >.
333
334 L, K. et al. **Coral Health Index (CHI): measuring coral community health**. Science and
335 Knowledge Division, Conservation International, Arlington, VA, USA 2011.
336
337 LUTFI, M. F.; ELHAKEEM, R. F. Effect of Fasting Blood Glucose Level on Heart Rate
338 Variability of Healthy Young Adults. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p. e0159820, 2016. ISSN 1932-
339 6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441373> >.
340
341 MAESTRI, R. et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term
342 recordings: are these measurements reliable? **Physiol Meas**, v. 28, n. 9, p. 1067-77,
343 2007/09PY - 2007
344
345 MALIK, M. et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction:
346 selection of optimal processing techniques. **Eur Heart J**, v. 10, n. 12, p. 1060-74, Dec 1989.
347 ISSN 0195-668X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2606116> >.
348
349 MELILLO, P. et al. Automatic prediction of cardiovascular and cerebrovascular events using
350 heart rate variability analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0118504, 2015. ISSN 1932-6203.
351 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793605> >.
352
353 MERCURO, G. et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of
354 autonomic nervous system. **Am J Cardiol**, v. 85, n. 6, p. 787-9, A9, Mar 2000. ISSN 0002-
355 9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000064> >.
356
357 MEYER, M. L. et al. Association of glucose homeostasis measures with heart rate variability
358 among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study
359 of Latinos (HCHS/SOL). **Cardiovasc Diabetol**, v. 15, p. 45, Mar 2016. ISSN 1475-2840.
360 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983644> >.
361
362 MILECH, A. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. AL., E. São
363 Paulo: A.C. Farmacêutica 2016.
364
365 PAGANI, M. et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic
366 diabetic neuropathy. **J Auton Nerv Syst**, v. 23, n. 2, p. 143-53, Aug 1988. ISSN 0165-1838.
367 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3049759> >.
368
369 PASCHOAL, M. et al. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias.
370 **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 10, p. 413-419, 2006. ISSN 1413-3555.
371 Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-
372 35552006000400009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552006000400009&nrm=iso) >.

373
374 RAMIREZ-VILLEGAS, J. F. et al. Heart rate variability dynamics for the prognosis of
375 cardiovascular risk. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e17060-e17060, 2011/03PY - 2011 Disponível
376 em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046173/?tool=pubmed> >.Disponível
377 em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017060> >.
378
379 RIBEIRO, T. F. et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and
380 young women. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, n. 7, p. 871-7, Jul 2001. ISSN 0100-879X.
381 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449305> >.
382
383 RICHMAN, J. S.; MOORMAN, J. R. Physiological time-series analysis using approximate
384 entropy and sample entropy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 278, n. 6, p. H2039-49,
385 Jun 2000. ISSN 0363-6135. Disponível em: <
386 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843903> >.
387
388 SAMESHIMA, K.; TAKAHASHI, D. Y.; BACCALÁ, L. A. Avaliação da complexidade da
389 dinâmica cardiovascular por entropia amostral
390 Evaluating cardiovascular dynamic complexity using sample entropy. **Rev. bras. hipertens**,
391 v. 12, n. 1, p. 27-32, 2005/03PY - 2005
392
393 STEIN, P. K. et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic
394 fasting glucose levels and the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study. **Diabet**
395 **Med**, v. 24, n. 8, p. 855-63, Aug 2007. ISSN 0742-3071. Disponível em: <
396 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403115> >.
397
398 STERNE, J. A. et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical
399 research: potential and pitfalls. **BMJ**, v. 338, p. b2393, Jun 2009. ISSN 1756-1833. Disponível
400 em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564179> >.
401
402 STYS, A.; STYS, T. Current clinical applications of heart rate variability. **Clin Cardiol**, v. 21,
403 n. 10, p. 719-24, Oct 1998. ISSN 0160-9289. Disponível em: <
404 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789691> >.
405
406 THOMPSON, P. D. et al. ACSM's new preparticipation health screening recommendations
407 from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Curr Sports Med**
408 **Rep**, v. 12, n. 4, p. 215-7, 2013 Jul-Aug 2013. ISSN 1537-8918. Disponível em: <
409 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851406> >.
410
411 VALENSI, P. et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function.
412 The DESIR study. **Diabet Med**, v. 28, n. 4, p. 440-9, Apr 2011. ISSN 1464-5491. Disponível
413 em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21204961> >.
414
415 VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua
416 aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217,
417 2009. ISSN 0102-7638. Disponível em: <
418 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&nrm=iso)
419 [76382009000200018&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&nrm=iso) >.
420
421 VINIK, A. I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553-79, May
422 2003. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716821> >.
423
424 WEBER, L. On Some Pathological Conditions of the Heart in Diabetes, and Their Relations to
425 Diabetic Coma. **Trans Am Climatol Assoc**, v. 10, p. 315-23, 1895. ISSN 1059-8685 (Print)
426 1059-8685 (Linking).
427

428 XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.
429 **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013. ISSN 0066-782X. Disponível
430 em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&nrm=iso)
431 [782X2013004100001&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&nrm=iso) >.

432
433 YAMASAKI, Y. et al. Assessment of early stage autonomic nerve dysfunction in diabetic
434 subjects--application of power spectral analysis of heart rate variability. **Diabetes Res**, v. 17,
435 n. 2, p. 73-80, Jun 1991. ISSN 0265-5985. Disponível em: <
436 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1817814> >.

437
438

439

440

441

442

Anexos

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esclarecimentos

Este é um convite para que você participe da pesquisa “RESPOSTAS ENDÓCRINAS, FISIOLÓGICAS, INFLAMATÓRIAS E AFETIVAS, DOR TARDIA E DE DANO MUSCULAR AO EXERCÍCIO AERÓBICO AGUDO DE INTENSIDADE IMPOSTA E AUTOSSELECIONADA EM MULHERES OBESAS ENTRE 18 E 45 ANOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, coordenada pelo **Professor Mestre Fabiano Henrique Rodrigues Soares**.

Sua participação será voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Essa pesquisa procura conhecer como algumas substâncias produzidas no seu organismo se comportam durante o exercício aeróbico, e como esse comportamento influencia sua saúde.

Iremos testar se existe diferença entre os níveis dessas substâncias em mulheres como resultado de dois tipos de exercício na esteira ergométrica. Pretendemos ajudar a entender o efeito dos exercícios aeróbicos no processo de prevenção de doenças como diabetes, por exemplo, que podem atingir a todas as pessoas.

Caso decida aceitar este convite, você passará por uma avaliação com um cardiologista para saber se está apta a realizar os exercícios, iremos verificar seu peso, sua estatura e circunferências do seu corpo para estimar sua quantidade de gordura. Serão feitas algumas coletas de mais ou menos dez ml de sangue (uma quantidade aproximada de duas colheres de chá), necessárias para alguns exames, entre eles, exame de triglicérides, que são as principais gorduras presentes no sangue, exame de colesterol, que se divide em HDL, conhecido como bom colesterol, e LDL, conhecido como colesterol ruim. Essas amostras serão armazenadas no Laboratório da Faculdade de Farmácia da UFRN, caso você autorize, e se em algum momento você desejar, poderá solicitar a retirada do seu material sem que isso lhe cause qualquer prejuízo.

Você, também, irá responder a alguns questionários sobre seus hábitos e histórico de saúde, sobre sintomas de estresse e sintomas de infecções das vias aéreas superiores. Você realizará um teste cardiorrespiratório com um médico cardiologista para descobrir sua capacidade aeróbica. Além deste teste, haverá duas sessões de exercícios físicos na esteira ergométrica. Após esta fase de testes, você receberá gratuitamente todos os

resultados dos exames feitos e a prescrição personalizada de um programa de exercícios para melhorar a sua saúde.

Todo o material e os dados coletados serão guardados com cuidado e sigilo, e só poderão ser utilizados em futuras pesquisas perante aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN. Para isso, solicitaremos a sua autorização e a assinatura de outro termo como este antes que o estudo seja iniciado.

Há riscos de você sentir alguns incômodos, como tonturas, dores de cabeça, sonolência, mal-estar e possível aparecimento de manchas arroxeadas ao realizar a coleta de sangue. Você também poderá sentir alguns incômodos decorrentes da realização das sessões de exercício, que podem incluir cansaço, dores musculares durante e após as sessões de exercício, fadiga geral e localizada e tonturas, que serão minimizados pelo acompanhamento por pessoal qualificado e experiente, material e procedimentos adequados para as coletas de sangue e suficiente descanso, alongamentos e orientações de como se alimentar e como se hidratar após as sessões de exercício.

Os benefícios ao participar da pesquisa serão: conhecer seu estado atual em todos os itens avaliados (cortisol, colesterol, composição corporal, etc.), saber como esses resultados interagem em seu caso (informações que poderão ser úteis em seu tratamento, já que alguns dos participantes têm síndrome metabólica), além de contribuir para pesquisa e desenvolvimento de novos conhecimentos na área de prevenção e tratamento de doenças.

Todas as informações obtidas serão sigilosas, e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não lhe identificar.

Serão fornecidas as passagens para seu deslocamento até os locais de realização da pesquisa. Caso haja algum gasto devido à sua participação na pesquisa, haverá *ressarcimento*.

Em qualquer momento, se você sofrer algum dano, comprovadamente, decorrente desta pesquisa, terá direito a *indenização*.

Você ficará com uma cópia deste termo. Em caso de dúvida a respeito desta pesquisa, você poderá contatar diretamente com **Fabiano H. R. Soares**, localizado no endereço **Rua Manoel Lelê, 145, casa 8, Ponta Negra, Natal/RN**, pelo e-mail **fsfitness@hotmail.com** ou pelo telefone **(84) 98108-0434 (Vivo)**.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao **Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN**. O Comitê de Ética em Pesquisa é um colegiado interdisciplinar e independente que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos. Ele foi criado para defender os interesses dos participantes

voluntários em pesquisas na sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa científica dentro de padrões éticos. Ele se localiza na **Praça do Campus Universitário, Lagoa Nova**. Caixa Postal **1666**, CEP **59072-970**, **Natal/RN**, telefone/Fax **(84) 3215-3135**.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa “RESPOSTAS ENDÓCRINAS, FISIOLÓGICAS, INFLAMATÓRIAS E AFETIVAS, DOR TARDIA E DE DANO MUSCULAR AO EXERCÍCIO AERÓBICO AGUDO DE INTENSIDADE IMPOSTA E AUTOSSELECIONADA EM MULHERES OBESAS ENTRE 18 E 45 ANOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

Participante da pesquisa:



Pesquisador responsável:

Fabiano H. R. Soares
Rua Manoel Lelê, 145, casa 8, Ponta Negra, Natal/RN,
Telefone (84) 98108-0434.

Comitê de Ética e Pesquisa - Praça do Campus Universitário, Lagoa Nova. Caixa Postal 1666, CEP 59072-970 Natal/RN, Telefone/Fax (84) 3215-3135.