



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Evelize Antunes Rodrigues

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA E OCORRÊNCIA DE QUEDAS EM IDOSOS
COM DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Ferrari Jacinto

Coorientadora: Profa. Dra. Aline Roberta Danaga

Botucatu-SP
2019

Evelize Antunes Rodrigues

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA E OCORRÊNCIA DE QUEDAS EM IDOSOS
COM DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para exame
de defesa para obtenção do título
de mestre em Fisiopatologia em
clínica médica.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Ferrari Jacinto

Co-orientadora: Profa. Dra. Aline Roberta Danaga

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rodrigues, Evelize Antunes.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e ocorrência de quedas em idosos com demência na Doença de Alzheimer / Evelize Antunes Rodrigues. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Alessandro Ferrari Jacinto

Coorientador: Aline Danaga

Capes: 40101002

1. Demência. 2. Alzheimer, Doença de. 3. Variabilidade do batimento cardíaco.

Palavras-chave: Demência; Doença de Alzheimer; Modulação Autonômica Cardíaca ; Variabilidade da Frequência Cardíaca

“Olhar para trás após uma longa caminhada pode fazer perder a noção da distância que percorremos, mas se nos detivermos em nossa imagem, quando a iniciamos e ao término, certamente nos lembraremos o quanto nos custou chegar até o ponto final, e hoje temos a impressão de que tudo começou ontem. Não somos os mesmos, mas sabemos mais uns dos outros”.

(Guimarães Rosa)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por me dar força e sabedoria durante todo meu caminho.

Aos meus Pais, Vandir e Luzia e meu irmão Renato pela luta constante em conseguir sempre o melhor pra mim.

Aos meus sobrinhos Julia e Renatinho e minha cunhada Bruna pelo amor e carinho sempre.

Ao Renato, meu companheiro de todas as horas, pelo amor e carinho, pela paciência e incentivo para enfrentar mais este desafio e pela ajuda em todos os momentos.

Ao professor Dr. Alessandro Ferrari Jacinto, pela confiança, disponibilidade e seriedade em conduzir este trabalho.

À professora Dra. Aline Roberta Danaga, pela disponibilidade, pela força, pela paciência e empenho em todos os momentos.

Aos professores Heverson Carneiro e Luciana Malosá pela contribuição essencial nas recomendações e orientações iniciais sobre a metodologia de obtenção da Variabilidade de Frequência Cardíaca.

À professora Etiene Farah Teixeira de Carvalho pelas análises realizadas e contribuição na interpretação dos dados de variabilidade da frequência cardíaca.

Aos responsáveis pelos serviços nos quais as coletas foram possíveis, Centro de Saúde Escola da FMB, Centro de Convivência do Idoso de Botucatu “Aconchego” no nome de Silmara do Amaral Tosse e Jean Carlo Palmieri, Centro de Estudos da Melhor Idade “CEMI” na Faculdade FREA de Avaré no nome dos professores Norma Ornelas e Amauri Maroto, Vila Dignidade de Avaré no nome de Luiz Henrique Figueiredo.

Ao Professor Dr. José Eduardo Corrente pela atenção dedicada às análises estatísticas e orientações na transcrição dos resultados.

Aos pacientes e responsáveis envolvidos no estudo, pela confiança depositada no presente trabalho.

À bibliotecária Rosemary Cristina da Silva pela atenção e serviços prestados.

Lista de Ilustrações

Quadro 1. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Tempo.....17

Quadro 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Frequência.....17

Figura 1. Posicionamento da cinta torácica.....19

Figura 2.Cardiofrequencímetro, cinta elástica, transmissor e receptor infravermelho...20

Figura 3. Fluxograma do estudo.....21

Lista de Tabelas

Tabela 1. Caracterização da casuística.....	22
Tabela 2. Nível de escolaridade e médias do Mini Exame do Estado Mental	23
Tabela 3. Classes de fármacos de uso contínuo pelos participantes do estudo.....	23
Tabela 4. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Tempo (posição supina e ortostatismo).....	24
Tabela 5. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Frequência (posição supina e ortostatismo)	25
Tabela 6. Variabilidade da Frequência Cardíaca para Grupo Controle (posição supina e em ortostatismo)	26
Tabela 7. Variabilidade da Frequência Cardíaca para o Grupo Doença de Alzheimer (posição supina e em ortostatismo)	27
Tabela 8. Proporção de participantes com ocorrências de quedas.....	27
Tabela 9. Interação entre os componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca e presença de quedas na posição supina, nos domínios Tempo e Frequência.....	28
Tabela 10. Interação entre os componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca e presença de quedas em ortostatismo, nos domínios Tempo e Frequência.....	29

Lista de Siglas e Abreviações

AF - Alta Frequência

BF - Baixa Frequência

DA - Doença de Alzheimer

ECG – Eletrocardiograma

FC - Frequência Cardíaca

GC – Grupo Controle

Hz - Hertz

MBF - Muito Baixa Frequência

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

ms - milissegundos

un - unidades normalizadas

ms² - milissegundos ao quadrado

pNN50 – Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração > 50 ms

rMSSD - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo

SDNN - Desvio padrão dos intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo

SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo

SDNNi - Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

UBF - Ultra Baixa Frequência

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. HIPÓTESE.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
4. MÉTODOS.....	15
5. RESULTADOS	21
6. DISCUSSÃO.....	31
7. CONCLUSÃO.....	39
8. REFERÊNCIAS.....	40
APÊNDICE I.....	43
APÊNDICE II.....	45
APÊNDICE III.....	47
APÊNDICE IV.....	48
ANEXO I.....	49
ANEXO II.....	55

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um fenômeno mundial com grande impacto na saúde pública. Inerente a esse processo está a prevalência crescente de demências, as quais cursam com comprometimento cognitivo, comportamental e com interferência na capacidade funcional dos idosos. A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais prevalente de demências e estas têm mostrado prejuízo da função autonômica com implicações clínicas que podem ir além do risco cardiovascular. A medida da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) afere a função autonômica, mas há divergências nos achados na DA e pouco se sabe sobre a relação dessa função e o risco de quedas entre pacientes dementados. **Objetivos:** Avaliar a atividade autonômica em indivíduos idosos com demência na doença de Alzheimer e comparar com idosos sem demência, além de verificar possível relação da variabilidade da frequência cardíaca com ocorrência de quedas. **Métodos:** Análise da VFC avaliada em idosos sem demência (Grupo Controle - GC) e com demência na Doença de Alzheimer (Grupo DA), com uso de cardiofrequencímetro, com medida em único dia em posição supina e ortostática, por dez minutos em cada posição. Foram verificados os componentes da VFC nos domínios tempo e frequência, além do histórico de quedas nos últimos três anos. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos, com predominância do sexo feminino e médias de idade de 81 e 79 anos no grupo demência e controle, respectivamente. Sobre a VFC, no domínio tempo, na comparação intragrupos, entre a posição supina e ortostatismo, o intervalo R-R, que reflete apenas uma medida global da variabilidade, reduziu tanto para DA ($p=0,0007$) como para GC ($p=0,003$). No grupo DA houve ainda menores médias dos componentes de influência parassimpática em ortostatismo (RMSSD $12,5 \times 8,2$ ms; $p=0,0008$; PNN50 $0 \times 0\%$; $p=0,018$). No Domínio Frequência houve redução da alta frequência (AF) e aumento da baixa frequência (BF) e da relação das duas (BF/AF) para ambos os grupos, todas em unidades normalizadas: [(AF: $39,1 \times 17,3$; $p=0,019$ no DA e $47,4 \times 24,7$; $p=0,016$ no GC); (BF $60,7 \times 82,7$; $p=0,019$ no DA e $52,3 \times 74,7$; $p=0,016$ no GC); (BF/AF: $1,55 \times 4,78$; $p=0,04$ no DA e $1,11 \times 3,02$; $p=0,026$ no GC)], refletindo redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática. No grupo DA houve maior número de quedas ($p=0,021$). Alguns componentes da VFC apresentaram interação com quedas. Em supino, na presença de queda para o DA, o iRR foi menor e o SDNN (predomínio simpático) também, assim como os componentes no domínio frequência MBF e BF/AF. Em ortostatismo, também para o DA, na presença de quedas, houve maior componente parassimpático (pNN50) e redução do componente simpático (BF/AF). **Conclusão:** Houve exacerbação simpática e redução parassimpática com ortostatismo para ambos os grupos, mas de forma mais acentuada no DA, o qual ainda mostrou comprometimento parassimpático no domínio tempo. Ainda, ocorreu maior índice de quedas no grupo DA com interação de componentes da VFC na presença de queda também neste grupo.

Descritores: Variabilidade da Frequência Cardíaca; Doença de Alzheimer; Modulação Autonômica Cardíaca; Demência.

ABSTRACT

Introduction: Aging is a worldwide phenomenon with great impact on public health. Inherent in this process is the increasing prevalence of dementias, which occur with cognitive, behavioral impairment and interfere with the functional capacity of the elderly. Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent cause of dementia and these have shown impairment of autonomic function with clinical implications that may go beyond cardiovascular risk. Measurement of heart rate variability (HRV) has been performed to verify autonomic function, but there are divergences of the findings in AD, and little is known about the relationship of this function and the risk of falls among dementia patients. **Objectives:** To evaluate the autonomic activity in elderly individuals with dementia in Alzheimer's disease compared to the elderly without dementia. In addition to verifying possible relationship of heart rate variability with occurrence of falls. **Methodology:** HRV analysis evaluated in elderly without dementia (Control Group - CG) and with dementia in Alzheimer's Disease (Group AD), using a cardiofrequency meter, measured on a single day in a supine and orthostatic position, for ten minutes in each position. The HRV components in the Time and Frequency domains were verified, as well as the history of falls in the last three years. **Results:** The groups were homogeneous, with a predominance of females and mean age of 81 years and 79 years for dementia and control groups, respectively. The Mental State score was lower in the AD group compared to the control (15 x 27 points, $p < 0.001$), as expected. On HRV, in the Time Domain, in the intragroup comparison, between the supine position and orthostatism, the RR interval, which reflects only one overall measure of variability, reduced both for AD ($p = 0.0007$) and for GC ($p = 0.003$). In AD, there were even lower averages of the components of atherosclerotic influences in orthostatism (RMSSD 12.5 x 8.2 ms, $p = 0.0008$, PNN50 0 x 0%, $p = 0.018$). In the Frequency Domain there was a reduction of the high frequency (AF) and increase of the low frequency (BF) and the ratio of the two (BF / AF) for both groups, all in standard units: [(AF: 39.1 x 17.3 ; $p = 0.019$ in DA and 47.4 x 24.7; $p = 0.016$ in GC); (BF 60.7 x 82.7, $p = 0.019$ in DA and 52.3 x 74.7, $p = 0.016$ in GC (BF / AF: 1.55 x 4.78, $p = 0.04$ in DA and ($P = 0.021$), reflecting a reduction in parasympathetic activity and an increase in sympathetic activity, while in the AD group there were more falls ($p = 0.021$). In supine, in the presence of a decrease in the AD, the iRR was lower and the SDNN (sympathetic predominance) was also present, as well as the components in the frequency domain MBF and BF / AF. In orthostatism, also for AD in the presence of falls, there was higher parasympathetic component (pNN50) and reduction of the component friendly (BF / AF). **Conclusion:** There was sympathetic exacerbation and parasympathetic reduction with orthostatism for both groups, but more markedly in AD, which still showed parasympathetic involvement in the time domain. Still, there was a higher rate of falls in the AD group with interaction of HRV components in the presence of falls in this group.

Keywords: Heart Rate Variability, Alzheimer's disease, Cardiac Autonomic Modulation, Dementia.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é considerado um fenômeno mundial e uma das principais características do crescimento da população idosa é o aumento da prevalência mundial das demências¹. Tal prevalência dobra a cada cinco anos, a partir dos 65 anos de idade e chega a 25% aos 80 anos de idade².

A demência é uma síndrome caracterizada por comprometimentos cognitivos e/ou comportamentais que causam disfunção nas atividades de vida diária, gerando dependência³. Seus diferentes tipos e o diagnóstico nosológico depende das manifestações clínicas⁴ e suas causas mais frequentes são a doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e demência da doença de Parkinson^{4,5}.

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência⁶. Em 2013, 35 milhões de indivíduos tinham doença de Alzheimer no mundo e estimativas mostram que este número será duplicado em 2030 e triplicado em 2050, chegando a 115,4 milhões de casos⁷.

A DA é responsável por aproximadamente 60% dos casos de demência e é caracterizada por processo neurodegenerativo inicialmente no hipocampo e no córtex entorrinal, com alterações cognitivas, principalmente da memória recente, mas com comprometimento de outros domínios cognitivos, alterações do comportamento e da funcionalidade com a evolução do quadro⁴. Ocorre na DA o aumento do depósito extracelular da proteína beta-amiloide (alfa/beta) e conseqüentemente o acúmulo intracelular da proteína Tau em sua forma hiperfosforilada. Outros mecanismos têm sido pesquisados como a hipótese vascular que associa a DA a fatores de risco para doenças cardiovasculares⁸.

Na medida em que a DA evolui, além de alterações cognitivas, ocorre desregulação autonômica já que algumas estruturas do sistema nervoso central associam-se à modulação realizada pelo sistema autonômico⁹, levando a alterações tanto no sistema simpático quanto no parassimpático, principais reguladores de funções importantes como a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), função endócrina, gastrointestinal, respiração, continência urinária, função sexual, temperatura corporal e taxa metabólica^{5,8}.

A instabilidade neurovascular do próprio envelhecimento, agravada na demência, junto ao comprometimento das estruturas do sistema autonômico da DA estão associadas a complicações incapacitantes como quedas, síncope e tontura postural nessa população^{8,10}.

Outro ponto é o comprometimento da função cognitiva presente na DA, o qual prejudica a capacidade de relato de sintomas relacionados à hipotensão postural e o julgamento crítico para risco de quedas pelo paciente. Ainda, o uso rotineiro de drogas psicotrópicas, menor nível de atividade física e/ou mobilidade com conseqüente redução do condicionamento e da adaptação cardiovascular, conferem ao paciente de DA fatores que aumentam a chance de quedas¹¹.

Em estudo de função autonômica em portadores de demência na DA e em demência vascular não houve diferença entre os participantes com demência quando comparados ao grupo controle⁵.

Em contraponto, outros estudos com análises diferentes verificaram presença de disautonomia na demência. Indivíduos com demência na DA e demência mista em uso de inibidor da acetilcolinesterase mostraram disfunção autonômica, com hipotensão ortostática, principalmente os portadores de demência mista. Os autores apontaram a necessidade de cautela na prescrição de fármacos que possam interferir no sistema nervoso autônomo elevando o risco de quedas¹⁰.

Em outro estudo, específico da função autonômica de idosos com demência na DA comparada com idosos saudáveis, mostrou redução sutil de atividade parassimpática e relativa exacerbação simpática em relação aos idosos sem demência¹².

Uma forma de estudar a atividade do sistema nervoso autonômico é a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), cuja variação do intervalo entre os batimentos cardíacos sucessivos é possível determinar bandas de baixa e alta frequência, as quais refletem a ativação dos ramos simpático e parassimpático sobre a atividade do nó sinusal¹³.

O aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática estão associados ao maior índice de morbidade e mortalidade cardiovascular, assim como uma VFC elevada representar indicador de melhor saúde do sistema cardiovascular e indivíduos saudáveis com boa função do controle autonômico¹⁴ e ao contrário, a VFC

diminuída tem sido mostrada como forte indicador de risco associado a eventos adversos em indivíduos normais e também em pacientes com grande número de doenças, observando o papel vital que o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) exerce na manutenção da saúde¹⁵.

A VFC tem sido aplicada para a compreensão de várias condições, como: hipertensão, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, miocardiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, morte súbita, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, diabetes, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, entre outras, como nos quadros demenciais¹⁶.

A VFC é considerada sensível para avaliação da função autonômica e requer pouca cooperação do paciente, assim, parece promissora para a avaliação deste componente na demência⁵. Além disso, a relação entre funcionamento cognitivo e VFC foi encontrada em diferentes faixas etárias e a VFC reduzida foi relacionada com aumento da mortalidade da população idosa em geral¹³.

Vale lembrar que o impacto da disautonomia, especialmente entre idosos com demência, vai além da implicação no risco cardiovascular. A disfunção autonômica está associada a outros quadros que frequentemente geram consequências mais graves à saúde global dos acometidos, como as quedas.

Por alterar a capacidade funcional dos idosos e ter alta prevalência a demência se associa a elevados custos socioeconômicos, representando preocupação para as instituições públicas¹⁷. Ainda, o risco de queda entre idosos é oito vezes maior na presença de demência¹⁸.

Alguns estudos consideraram a importância da avaliação do sistema autonômico voltada associada à preocupação com risco de quedas ou hipotensão postural em pacientes com DA^{5, 10, 16}, porém, tais estudos e outros sobre VFC em DA não mostram análises com ocorrências de quedas nos seus resultados. Essa falta de dados e divergências entre os trabalhos de VFC em DA justificam novos estudos.

Por fim, a grande maioria dos estudos com VFC entre pacientes com demência foi realizada com avaliação por eletrocardiograma (ECG). Apesar de sua aferição por meio do frequencímetro ter se mostrado um método relativamente simples de ser executado e

com informações importantes aos profissionais envolvidos nos cuidados à saúde do idoso, raramente a VFC foi obtida por frequencímetro nos estudos com demência¹⁹.

2. HIPÓTESE

Baseado em dados de literatura, espera-se que haja maior disfunção autonômica em idosos com diagnóstico de demência da doença de Alzheimer quando comparados a idosos sem demência. Ainda, que na doença de Alzheimer a presença de disautonomia tenha relação com ocorrência de quedas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Avaliar a atividade autonômica em indivíduos idosos com demência na doença de Alzheimer e verificar possível interação dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca com ocorrência de quedas.

3.2 Objetivos Secundários

Comparar perfil autonômico dos idosos com demência ao dos idosos sem demência.

4. MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal e analítico.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Instituição, (CAAE: 55442416.5.0000.5411/ Parecer n°: 1.577.598 - ANEXO I). Após a aprovação, todos os participantes e/ou responsáveis legais leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE I e II).

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos indivíduos com 60 anos ou mais, com capacidade de deambular e manter-se em pé de forma independente. Além de possuírem diagnóstico clínico de DA, de acordo com prontuário médico específico do serviço local, para compor grupo com demência (grupo DA), ou, ser considerado cognitivamente preservado de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO II) para compor grupo controle (GC), sem demência. Todos os idosos mantiveram sua medicação de uso contínuo, de forma a reproduzir resultados compatíveis com sua realidade cotidiana.

Os critérios de exclusão para os indivíduos com demência da doença de Alzheimer foram: distúrbio comportamental que dificultasse a avaliação; estágio avançado da demência, ou seja, sem cognitivo adequado para realizar a avaliação. A presença de alterações clínicas e/ou hemodinâmicas importantes no momento da aferição; fibrilação atrial e outras arritmias de base, batimentos ventriculares ectópicos, taquicardia sinusal ou supraventricular e marca-passo cardíaco, constituíram fatores de exclusão para ambos os grupos. Análises com interferências nos sinais transmitidos ou inquietação para permanecer na posição em decúbito também foram excluídas após a coleta.

Coleta de Dados

As avaliações dos idosos com DA foram realizadas no ambulatório de Geriatria do Centro de Saúde Escola da FMB/UNESP e no Centro de Convivência do Idoso “Aconchego”, ambos na cidade de Botucatu. Já os idosos com cognitivo preservado foram avaliados no Centro de Convivência do Idoso “Aconchego” em Botucatu, na Vila Dignidade em Avaré (centro residencial subsidiado pelo Governo do Estado em parceria com a prefeitura local, com fornecimento de casas a idosos considerados funcionalmente

independentes) e do Centro de Estudos da Melhor Idade vinculado à Fundação Regional Educacional de Avaré (FREA), faculdade local que recebe os idosos pelo projeto.

Durante a coleta dos dados foram realizadas anamnese (APÊNDICE III e IV), avaliação cognitiva por meio da aplicação do Mini Exame do Estado Mental (ANEXO II) e avaliação do controle autonômico cardiovascular por meio da VFC.

Os dados da anamnese foram obtidos com o próprio idoso (quando sem demência) e pelo cuidador ou familiar responsável (no caso dos sujeitos com demência) e também dados obtidos do prontuário. A avaliação foi composta por informações sociodemográficas, antropométricas e clínicas, obtidas durante a anamnese ou colhidas dos prontuários médicos, além do relato de quedas dos últimos três anos. A classificação de sedentarismo foi baseada no relato de prática de atividade física inferior a 150 minutos por semana.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) consiste em um teste cuja pontuação varia de 0 a 30, com dados sobre orientação temporal, orientação espacial, memória incidental, atenção e cálculo, memória tardia, linguagem e habilidade visuoespacial. A gravidade do comprometimento cognitivo se classifica em ausência de comprometimento (24 – 30 pontos) comprometimento cognitivo leve (18 a 23 pontos) e comprometimento cognitivo grave (zero – 17 pontos)^{20,21}.

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A VFC, de forma geral, representa as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos entre duas ondas R do eletrocardiograma) e pode ser obtida de forma não invasiva para avaliar o sistema nervoso autônomo¹⁵. Sua análise pode ser obtida tanto por meio de métodos lineares, no domínio tempo e frequência ou por métodos não lineares, considerados complexos²².

De acordo com o *Guideline* sobre VFC, o Domínio Tempo é conhecido por expor resultados de variabilidade em unidade de tempo (milissegundos). Mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante um intervalo de tempo, baseado em métodos estatísticos ou geométricos (desvio padrão, média e índices derivados do histograma ou mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR) e a partir daí, realiza-se o cálculo dos índices tradutores de flutuações durante os ciclos cardíacos²². Os parâmetros derivados deste domínio estão apresentados no quadro a seguir (quadro 1).

Variáveis da VFC no Domínio Tempo	
SDNN	Desvio padrão de todos intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (ms)
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo (ms)
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos (ms)
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo (ms)
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença na duração >50 ms

Quadro 1. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Tempo.

Fonte: Adaptado de Vanderlei et al., 2009¹⁵.

Os valores de SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos por meio de registros de longa duração e correspondem às atividades simpática e parassimpática. Já os índices rMSSD e pNN50 caracterizam a influência da atividade parassimpática, a partir dos intervalos RR adjacentes¹⁵.

Com relação ao Domínio da Frequência, por meio da análise espectral da VFC, os dados obtidos são transformados e permitem avaliar os componentes simpático e parassimpático em bandas de frequência, conforme esquematizadas no quadro abaixo:

Variáveis da VFC no Domínio Frequência	
AF	Alta frequência (0,15 a 0,4 Hertz)
BF	Baixa frequência (0,04 e 0,15 Hertz)
MBF e UBF	Muito baixa e ultra baixa frequência
BF/AF	Relação entre baixa e alta frequência

Quadro 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio Frequência.

Fonte: Adaptado de Vanderlei et al., 2009¹⁵.

O componente de alta frequência (AF) corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; já o componente de baixa frequência (BF) é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático; Os componentes de MBF e UBF não possuem explicação fisiológica bem definida e parecem se relacionar ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, com a termorregulação e tônus vasomotor periférico. Por fim, a relação BF/AF representa as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático, definindo o balanço simpatovagal sobre o coração¹⁵.

As medidas da VFC podem ser obtidas em longos períodos (24 horas), ou curtos períodos (5 a 15 minutos), sendo recomendado um mínimo de 256 intervalos R-R para a análise¹⁵. A coleta pode envolver mudança postural (posição supina para a ortostática) ativa ou até passiva, na qual indivíduos classificados normais apresentam ajuste autonômico. Em supino os componentes simpático e parassimpático estão juntos ativos, com predomínio do efeito vagal, ao passo que em ortostatismo há predomínio da modulação simpática. Com a mudança postural são provocados ajustes rápidos do sistema cardiovascular, em resposta ao desvio de fluxo sanguíneo das extremidades superiores para inferiores¹⁹.

As modificações da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde, sendo a alta VFC sinal de boa adaptação, com mecanismos autonômicos apropriados e a baixa VFC uma adaptação anormal e insuficiente do SNA¹⁵, podendo ser muito interessante do ponto de vista clínico nas condições que podem cursar com alteração no controle do SNA sobre os batimentos cardíacos²³.

Procedimento de obtenção da VFC

A coleta da VFC foi realizada em ambiente silencioso e tranquilo, pela pesquisadora e seguiu as normativas da *Task Force on Heart Rate Variability*²². Os cuidadores dos pacientes com DA e os idosos sem demência foram orientados por uma ligação telefônica um dia antes da avaliação, com informações do dia, horário, local e orientações para serem seguidas na manhã da avaliação como: não ingerir café preto ou misturado, chá, refrigerante e chocolate. A avaliação foi realizada no período da tarde, em uma sala com temperatura entre 22°C a 27°C. Para aquisição dos dados foi realizada por um sistema de telemetria com cardiofrequencímetro da marca Polar® - Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia (modelo RScx800), posicionado por cinta elástica com receptor e transmissor de frequência cardíaca ao nível do processo xifoide, umidificado para favorecer a condução do sinal cardíaco (FC e iRR); (Figura 1) que era transmitido ao computador. A frequência cardíaca e a pressão arterial com o esfigmomanômetro e estetoscópio foram aferidos antes do início da avaliação.

Os idosos foram orientados a deitarem em decúbito dorsal, em silêncio e evitar movimentos durante o procedimento a menos que fosse necessário, não dormirem e respirarem normalmente. A coleta na posição deitada foi de 10 minutos e em seguida

foram orientados a se levantar e permanecerem em pé, apoiados a uma mesa, por mais 10 minutos.

Após coletados, os dados de FC e das séries dos iR-R, foram transferidos para o *Software Polar Precision Performance* e exportados em arquivo txt. Todos os batimentos ectópicos ou artefatos de movimento foram analisados por inspeção visual do sinal na tela do computador. Apenas os segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. Para a análise da VFC foi utilizado o programa *Kubios HRV Analysis software (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia)* e analisados os trechos correspondentes. A partir das séries de variabilidade do intervalo RR, foram escolhidos trechos estacionários de aproximadamente três minutos de duração para a análise espectral. As séries foram re-amostradas no domínio do tempo através de filtros “anti-aliasing”, com frequência de amostragem de 1 Hz.

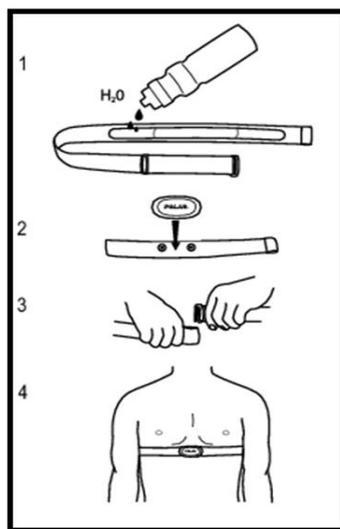


Figura 1. Posicionamento da cinta torácica. **Fonte:** http://support.polar.com/e_manuals

Em ambas as posições foram registrados os intervalos R-R através do cardiofrequencímetro (Figura 2). Um modelo espectral autorregressivo foi aplicado aos trechos obtidos e o espectro da série foi calculado. A potência espectral nas bandas de baixa frequência (BF) - $0.04 \text{ Hz} < f < 0.15 \text{ Hz}$; e alta frequência (AF) - $0.15 \text{ Hz} < f < 0.4 \text{ Hz}$; e a potência total como soma de BF e AF foram calculadas. Também a razão entre BF e AF (BF/AF), cuja importância consiste em ser um índice do estado da balança simpátovagal, foi calculada.



Figura 2: Cardiofrequencímetro, cinta elástica com transmissor e receptor infravermelho. **Fonte:** Túbero, 2014¹⁹.

Análise estatística

As variáveis da VFC foram submetidas ao Software Kubios HRV *Standard* (versão 3.1.0.1), o qual forneceu os resultados de VFC no Domínio Tempo, expressos em milissegundos (ms) e no Domínio Frequência, ou análise espectral da VFC, expressos em milissegundos ao quadrado (ms²) e em unidades normalizadas (u.n.). As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste T de *Student* e as variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher. Os dados foram expressos por média e desvio padrão, mediana e quartis, ou, por números absolutos e proporções em porcentagem.

A comparação intergrupos para os componentes da VFC nas diferentes posições (supina e ortostatismo) foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e o teste de Wilcoxon foi aplicado para comparação intragrupo nas diferentes posições. O coeficiente de Spearman foi utilizado para verificar as correlações entre o estado mental (MEEM) e as variáveis da VFC. Para a análise dos dados utilizou-se o programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 12.0.

Para a análise dos dados da VFC junto aos dados de ocorrência de quedas foi utilizado um delineamento de dois fatores com interação, considerando ausência ou presença de queda (0 e 1) para os grupos controle e DA. As comparações foram feitas por ANOVA, seguido por teste de comparação múltipla de Tukey para dados de distribuição normal, ou Distribuição Gama, seguida pelo teste de comparação múltipla de Wald para dados não normais. Correlações entre componentes da VFC e ocorrência de quedas foi verificada pelo coeficiente de Pearson. Os dados foram expressos por média e desvio padrão. As análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4.

Nível de significância de 5% foi admitido para todas as análises.

5. RESULTADOS

Inicialmente foram avaliados 35 participantes idosos de ambos os sexos. A análise do perfil autonômico foi satisfatória para vinte e seis deles, sendo onze indivíduos sem demência, constituindo o Grupo Controle (GC) e outros quinze indivíduos constituindo o Grupo com Demência por Doença de Alzheimer (DA).

A figura 3 ilustra a casuística total com os casos de exclusões das análises, em sua maioria por interferências nos sinais transmitidos (seis casos) ou inquietação para permanecer na posição em decúbito (três casos).

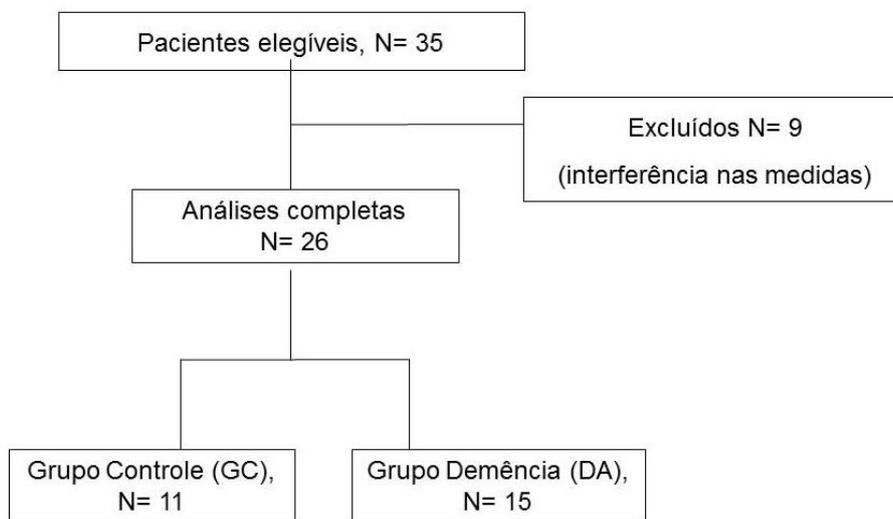


Figura 3. Fluxograma do estudo.

As características demográficas, clínicas e antropométricas da casuística foram expressas na Tabela 1, para os grupos GC e DA. O tempo médio de diagnóstico da demência (DA) foi de $4,3 \pm 2,2$ anos. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes para as variáveis: idade, estatura, peso corporal e índice de massa corporal (IMC). Além disso, a tabela indica a proporção de sexo, cor e principais comorbidades e hábitos de vida entre os grupos, os quais também não variaram entre GC e DA, com exceção do sedentarismo e avaliação do estado mental.

Tabela 1. Caracterização da casuística

	Grupo Controle (n=11)	Grupo Alzheimer (n=15)	P*
	Média ± DP ou N° (%)	Média ± DP ou N° (%)	
Idade (anos)	79 ± 7,55	81 ± 6,80	0,44
Peso (quilos)	68,2 ± 12,94	65,6 ± 14,22	0,63
Altura (metros)	1,59 ± 0,10	1,54 ± 0,07	0,41
IMC (Kg/m ²)	21,4 ± 3,23	21,3 ± 4,42	0,94
Cor (brancos)	7 (64%)	10 (67%)	1,00
Sexo Feminino	9 (82%)	8 (73%)	0,36
Tabagismo	0	3 (20%)	0,24
Etilismo	0	1 (7%)	1,00
Sedentários	6 (54%)	14 (93%)	0,05
Hipertensão Arterial	8 (73%)	13 (87%)	0,69
Diabetes Mellitus	2 (18%)	5 (33%)	0,66
Hipotireoidismo	3 (27%)	2 (13%)	0,62
Estado Mental (MEEM)	27 ± 3,1	15 ± 6,7	<0,001

*Teste T de Student para variáveis contínuas e Qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Kg/m²: quilograma por metro quadrado de superfície corporal; MEEM: Mini Exame do Estado Mental.

Ainda, entre os participantes do grupo DA também havia casos de: artrose (n=5), osteoporose (n=4), AVC prévio (n=2), sopro cardíaco (n=1) e cirrose hepática (n=1).

Considerando o nível de atividade física, somente uma participante do grupo controle pratica atividade física regularmente, sendo considerada ativa conforme as recomendações da OMS. Outros cinco participantes (quatro do GC e um do DA) são irregularmente ativos. Os demais participantes são todos sedentários.

Além do desempenho cognitivo pelo MEEM, o nível de escolaridade também foi avaliado. A tabela 2 indica a proporção de participantes para cada classe de escolaridade (conforme quantidade de anos de estudo) com a média do MEEM obtida pelos indivíduos de cada classificação. No presente estudo não houve correlação entre os valores de MEEM e as variáveis da VFC.

Alguns estudos propõem um ponto de corte para o MEEM em cada nível de escolaridade. Três dos participantes do GC não atingiram a nota de corte proposta para o MEEM, ao passo que no grupo DA nenhum participante atingiu tal ponto de corte.

Tabela 2. Distribuição dos participantes por nível de escolaridade e médias do MEEM.

Classes de Escolaridade	GC (n=11)		DA (n=15)	
	Nº de indivíduos	MEEM por escolaridade*	Nº de indivíduos	MEEM por escolaridade*
Analfabetos	1 (9%)	23	4 (27%)	9,7
1-4 anos de estudo	3 (27%)	26	7 (47%)	15,4
5-8 anos de estudo	4 (36%)	26,5	2 (13%)	16
9 - 11 anos de estudo	2 (18%)	29	1 (7%)	17
> 11 anos de estudo	1 (9%)	29	1 (7%)	24

Valores expressos por números absolutos e porcentagem, ou, por médias*. MEEM: Mini Exame do Estado Mental; Nº: número; GC: Grupo Controle; DA: Demência de Alzheimer.

O uso de medicamentos foi verificado e os mesmos foram distribuídos por classes e apresentados para cada grupo estudado na tabela a seguir (Tabela 3).

Tabela 3. Classes de fármacos de uso contínuo pelos participantes do estudo.

	Nº de indivíduos		P*
	GC (n=11)	DA (n=15)	
Betabloqueadores	2 (18%)	3 (20%)	1,00
Antihipertensivos	9 (82%)	10 (67%)	0,65
Antiplaquetários	4 (36%)	7 (47%)	0,70
Diuréticos	5 (45%)	8 (53%)	0,71
Antidislipdêmicos	5 (45%)	9 (60%)	0,69
Antiglicemiantes	2 (18%)	6 (40%)	0,39
Insulina	0	1 (6%)	1,00
Neurolépticos	0	7 (47%)	0,01
Ansiolíticos	4 (36%)	5 (33%)	1,00
Antidepressivos	1 (9%)	3 (20%)	0,61
Cloridrato de Memantina	1 (9%)	7 (47%)	0,08
Fármacos Colinérgicos	1 (9%)	6 (40%)	0,18
Tratamento Osteoporose	3 (27%)	4 (27%)	0,99
Reguladores Tireoidianos	3 (27%)	1 (6%)	0,28
Protetores Trato Gastrointestinal	1 (9%)	8 (53%)	0,03

* Teste exato de Fisher; Nº: número; GC: Grupo Controle; DA: Demência de Alzheimer.

Além dos fármacos listados na tabela, incluindo o uso de fármacos colinérgicos (anticolinesterásicos) e o cloridrato de memantina, fármacos do tratamento do Alzheimer, também foi verificado no DA o uso de complexo B (n=3), vitamina D (n=3), aminoácidos (BCAA) (n=1), inibidor de ácido úrico (n=1), dicloridrato de betaistina (n=1), anti-histamínico (n=1) e uso de dipirona ou paracetamol (n=5).

Outros fármacos utilizados pelos participantes do GC incluíram: antiandrógeno (n=1), cloreto de potássio (n=1), esteróide glicocorticóide (n=1), fosfato dissódico de citidina (n=1), Diosmina/Hesperidina para insuficiência venosa (n=2), anti-histamínico (n=1), vitamina D (n=3) e dipirona ou paracetamol (n=4).

Os dados referentes à análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) no domínio tempo, obtidos em supino e em ortostatismo, foram expressos na Tabela 4.

Tabela 4. VFC no Domínio Tempo em posição supina e ortostatismo.

	GC (n=11)	DA (n=15)	P valor
Posição Supina			
iR-R (N)	781 (775 – 830)	949 (821 – 1013,5)	0,005
SDNN (ms)	8,5 (7,6 – 8,7)	13,5 (9,95 – 17,45)	0,062
RMSSD (ms)	7,9 (6,5 – 14,1)	12,5 (8,55 – 19,95)	0,194
PNN50 (%)	0 (0 – 0,18)	0 (0 – 1,71)	0,311
Ortostatismo			
iR-R (N)	704 (689 – 737)	804 (707 – 923)	0,0127
SDNN (ms)	8,7 (6,8 – 13,2)	11,9 (7,65 – 15,8)	0,3241
RMSSD (ms)	7,5 (4,5 – 12,1)	8,2 (6,5 – 9,7)	0,6591
PNN50 (%)	0,00 (0,0 – 0,0)	0,00 (0,0 – 0,0)	0,6222

Dados expressos por medianas com 1º e 3º quartis; iR-R: número de intervalos R-R; SDNN: desvio-padrão da média dos iR-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; PNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração >50 ms; N: número; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos. GC: Grupo Controle; DA: Doença de Alzheimer.

Os dados referentes à análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) no Domínio Frequência, obtidos em supino e em ortostatismo, foram expressos na Tabela 5 para ambos os grupos.

Tabela 5. VFC no Domínio Frequência, em posição supina e em ortostatismo.

	GC (n=11)	DA (n=15)	P*
Posição Supina			
MBF (ms ²)	11 (9 – 19)	24 (12,5 – 54,5)	0,004
BF (ms ²)	30 (22,5 – 42,5)	69 (46,5 – 120,5)	0,027
AF (ms ²)	18 (10,5 – 54,5)	48 (23 – 114,5)	0,203
BF (u.n)	52,38 (35,4 – 71,9)	60,67 (42,1 – 75,4)	0,451
AF (u.n)	47,40 (27,8 – 63,8)	39,15 (24,5 – 57,7)	0,516
BF/AF	1,11 (0,58 – 2,59)	1,55 (0,7 – 3,1)	0,483
Ortostatismo			
MBF (ms ²)	11 (5 – 21,5)	28 (11,5 – 50,5)	0,038
BF (ms ²)	37 (21,5 – 82)	88 (31,5 – 157,0)	0,264
AF (ms ²)	17 (5,0 – 32,5)	15 (12 – 25,5)	0,835
BF (u.n)	74,7 (58,3 – 85,1)	82,67 (66,0 – 87,4)	0,311
AF (u.n)	24,75 (14,9 – 41,4)	17,31 (12,5 – 33,9)	0,364
BF/AF	3,02 (1,4 – 5,8)	4,78 (1,9 – 7,0)	0,364

*Teste de Mann Whitney. Dados expressos por medianas com 1º e 3º quartis; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms²: milissegundo ao quadrado; u.n.: unidade normalizada. GC: grupo controle; DA: doença de Alzheimer.

As tabelas a seguir demonstram a comparação dos componentes da VFC entre a posição supina e em ortostatismo, para o GC (Tabela 6) e para o grupo DA (Tabela 7).

Tabela 6. Componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca nas posições supina e em ortostatismo para Grupo Controle.

	Supino	Ortostatismo	*p
iR-R (número)	781 (775 – 830)	704 (689 – 737)	0,003
SDNN (ms)	8,5 (7,6 – 8,7)	8,7 (6,8 – 13,2)	0,656
RMSSD (ms)	7,9 (6,5 – 14,1)	7,5 (4,5 – 12,1)	0,061
PNN50 (%)	0 (0 – 0,18)	0,00 (0,0 – 0,0)	0,715
MBF (ms ²)	11 (9 – 19)	11 (5 – 21,5)	0,350
BF (ms ²)	30 (22,5 – 42,5)	37 (21,5 – 82)	0,247
AF (ms ²)	18 (10,5 – 54,5)	17 (5,0 – 32,5)	0,068
BF (u.n)	52,38 (35,4 – 71,9)	74,7 (58,3 – 85,1)	0,016
AF (u.n)	47,40 (27,8 – 63,8)	24,75 (14,9 – 41,4)	0,016
BF/AF	1,11 (0,58 – 2,59)	3,02 (1,4 – 5,8)	0,026

*Teste de Wilcoxon. Dados expressos por medianas e quartis; iR-R: número de intervalos R-R; SDNN: desvio-padrão da média dos iR-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; PNN50: percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração > 50 ms; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms²: milissegundo ao quadrado; u.n.: unidade normalizada.

Tabela 7. Componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca nas posições supina e em ortostatismo para DA.

	Supino	Ortostatismo	p*
iR-R (número)	949 (821 – 1013,5)	804 (707 – 923)	0,0007
SDNN (ms)	13,5 (9,95 – 17,45)	11,9 (7,65 – 15,8)	0,125
RMSSD (ms)	12,5 (8,55 – 19,95)	8,2 (6,5 – 9,7)	0,0008
PNN50 (%)	0 (0 – 1,71)	0,00 (0,0 – 0,0)	0,018
MBF (ms ²)	24 (12,5 – 54,5)	28 (11,5 – 50,5)	0,244
BF (ms ²)	69 (46,5 – 120,5)	88 (31,5 – 157,0)	0,649
AF (ms ²)	48 (23 – 114,5)	15 (12 – 25,5)	0,006
BF (u.n)	60,67 (42,1 – 75,4)	82,67 (66,0 – 87,4)	0,019
AF (u.n)	39,15 (24,5 – 57,7)	17,31 (12,5 – 33,9)	0,019
BF/AF	1,55 (0,7 – 3,1)	4,78 (1,9 – 7,0)	0,040

*Teste de Wilcoxon. Dados expressos por medianas e quartis; iR-R: número de intervalos R-R; SDNN: desvio-padrão da média dos iR-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; PNN50: percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração > 50 ms; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms²: milissegundo ao quadrado; u.n.: unidade normalizada.

Além dos componentes da VFC também foi verificado o número de indivíduos que sofreram quedas nos últimos três anos, além do número de ocorrências das quedas sofridas. Entre os participantes do grupo controle houve três mulheres que sofreram quedas, sendo uma delas durante jogo de voleibol e outra com duas ocorrências de queda. No grupo DA, dez pacientes sofreram quedas (71%), de quatorze pacientes que tiveram a informação confirmada por cuidadores (tabela 8).

Tabela 8. Proporção de participantes e ocorrências de quedas.

	GC (n=11)	DA (n=15)	P*
Nº de idosos com quedas	3 /11 (27%)	10 /14 (71%)	0,04
Nº de Quedas (últimos três anos)	4	34	0,02

*teste exato de Fisher ou Mann-Whitney. GC: grupo controle; DA: doença de Alzheimer.

Com relação à análise da VFC e a ocorrência de quedas os dados foram demonstrados a seguir, com a verificação da interação entre quedas e parâmetros da VFC nas tabelas 9 e 10, em supino e em ortostatismo, respectivamente.

Tabela 9. Interação entre os componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca e presença de quedas na Posição Supina, nos domínios Tempo e Frequência.

	Queda	GC	DA	p
iR-R (número) ^a	0	795,63* ± 46,58	945,5 ± 88,13	0,7885
	1	798,00 ± 86,43	925,7* ± 115,27	
SDNN (ms) ^b	0	8,85* ± 2,73	22,65*# ± 14,25	0,0221
	1	13,57 ± 5,85	13,57 ± 6,13	
RMSSD (ms) ^a	0	9,14 ± 4,26	14,18 ± 6,61	0,3103
	1	15,77 ± 9,51	14,88 ± 6,70	
PNN50 (%) ^b	0	0,05 ± 0,13	0,92 ± 1,19	0,1445
	1	2,06 ± 3,26	1,15 ± 1,70	
MBF (ms ²) ^b	0	13,63 ± 7,09	137,2 ± 154,6*#	0,2993
	1	16,33 ± 12,66	29,5 ± 24,93	
BF (ms ²) ^a	0	29,25 ± 15,84	432,5 ± 509,36	0,0588
	1	47,33 ± 30,66	85,2 ± 98,24	
AF (ms ²) ^a	0	25,25 ± 21,51	66,75 ± 59,95	0,1592
	1	115,67 ± 99,08	80,2 ± 65,47	
BF (u.n) ^a	0	54,98 ± 18,93	80,43 ± 10,73	0,3259
	1	39,91 ± 33,58	47,39 ± 18,79	
AF (u.n) ^a	0	44,69 ± 18,8	19,51 ± 10,7	0,3316
	1	59,94 ± 33,5	52,45 ± 18,79	
BF/AF ^b	0	1,58 ± 1,02	6,56 ± 6,37*#	0,2165
	1	1,36 ± 1,88	1,17 ± 0,91	

ANOVA e Teste de Tukey^a ou Distribuição Gama e Teste de Wald^b. Dados expressos por média e desvio-padrão; iR-R: número de intervalos R-R; SDNN: desvio-padrão da média dos iR-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; PNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração > 50 ms; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms²: milissegundo ao quadrado; u.n.: unidade normalizada. *interação com diferença entre os grupos GC e DA #interação com diferença entre queda (1) e não queda (0) no grupo.

Tabela 10. Interação entre os componentes da Variabilidade da Frequência Cardíaca e presença de quedas em Ortostatismo, nos domínios Tempo e Frequência.

	Queda	GC	DA	p*
iR-R (número) ^a	0	710,5 ± 29,86	840,75 ± 156,87	0,9980
	1	699,33 ± 76,29	829,8 ± 103,94	
SDNN (ms) ^b	0	10,24 ± 4,91	16,83 ± 3,38	0,4079
	1	10,07 ± 4,08	11,12 ± 6,55	
RMSSD (ms) ^a	0	8,01 ± 4,44	10,43 ± 4,03	0,5269
	1	10,47 ± 6,57	9,75 ± 6,16	
PNN50 (%) ^b	0	0,24 ± 0,55	0,1 ± 0,2	0.0159
	1	0,37 ± 0,37	0,41 ± 0,88*	
MBF (ms ²) ^b	0	69,63 ± 60,06	188,5 ± 188,5	0,4724
	1	31,67 ± 14,36	83,4 ± 101,5	
BF (ms ²) ^a	0	27,5 ± 40,2	33 ± 21,83	0,8287
	1	47,67 ± 52,56	42,8 ± 66,6	
AF (ms ²) ^a	0	74,07 ± 15,63	85,92 ± 2,26	0,8006
	1	54,23 ± 32,41	69,88 ± 14,63	
BF (u.n) ^a	0	25,67 ± 15,39	14,06 ± 2,27	0,7901
	1	45,57 ± 32,27	29,97 ± 14,55	
AF (u.n) ^a	0	4,79 ± 4,25	6,24 ± 1,05	0,9272
	1	2,28 ± 2,54	3,47 ± 2,83	
BF/AF ^b	0	14,88 ± 10,34	56 ± 8,04*#	0,7546
	1	8,67 ± 4,93	20 ± 17,71	

ANOVA e Teste de Tukey^a ou Distribuição Gama e Teste de Wald^b. Dados expressos por média e desvio-padrão; iR-R: número de intervalos R-R; SDNN: desvio-padrão da média dos iR-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; PNN50: percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração > 50 ms; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms²: milissegundo ao quadrado; u.n.: unidade normalizada. *interação com diferença entre os grupos GC e DA #interação com diferença entre queda (1) e não queda (0) no grupo.

Ao teste de correlação entre as variáveis da VFC com presença de quedas, em supino no GC foi possível observar apenas correlação moderada com AF (ms²) (r=0.66195; p = 0.0265).

No grupo DA, em supino, houve correlação moderada de quedas com as seguintes variáveis: BF/AF ($r=-0,625$; $p = 0,017$), MBF (ms^2) ($r=-0,548$; $p = 0,042$), BF (ms^2) ($r= -0,534$; $p = 0,049$), BF (un) ($r= -0,685$; $p = 0,0068$), AF (un) ($r= 0,684$; $p = 0,0069$).

Em Ortostatismo no GC não houve correlação com quedas. No grupo DA houve correlação negativa forte para BF/AF ($r= -0,74237$; $p = 0,0024$); e moderada para AF (ms^2) ($r= -0,524$; $p = 0,054$), BF (un) ($r= 0,523$; $p = 0,055$).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo é o único até o momento que avalia a VFC e sua relação com histórico de quedas entre pacientes com demência na Doença de Alzheimer, além de ser um dos primeiros a realizar a avaliação com cardiofrequencímetro, considerado método exequível, e promissor entre pacientes com demência.

As características demográficas, clínicas e antropométricas dos grupos avaliados foram homogêneas, sem diferenças significantes, com exceção ao menor desempenho cognitivo mental no grupo DA, como esperado, além do sedentarismo também mais prevalente neste grupo (93%). O sedentarismo foi ainda maior que em outro estudo sobre VFC em DA, no qual 77% dos participantes era de sedentários¹².

Houve maior representação do sexo feminino, tanto no grupo controle (82%) como no grupo DA (73%). Apesar de ser um pouco variável o índice de mulheres é frequentemente predominante nos estudos com DA com variação de 56%²⁴, 64%⁹ até 90%¹² de mulheres.

A média de idade de 81 anos no grupo DA foi semelhante aos estudos citados acima (variando de 77 aos 80 anos), com exceção de um deles com média de 64 anos²⁴. Além disso no presente estudo a média de idade do grupo DA foi semelhante à do grupo controle. O mesmo não ocorreu para um dos trabalhos analisados, no qual havia maior idade para grupo DA¹². Ainda, dois dos estudos analisados não apresentaram grupo controle^{9, 10}.

A média de tempo de diagnóstico da DA no presente estudo foi de 4,3 anos com diferentes graus de severidade da doença, semelhante a outro trabalho no qual havia diferentes graus de severidade entre seus participantes, os quais apresentam em média 5,3 anos de diagnóstico da DA¹².

A média geral da avaliação do desempenho cognitivo pelo teste MEEM foi de 27 pontos para o grupo controle e 15 pontos para DA, com diferença significativa entre os grupos. Em outro estudo a média foi semelhante (16,4 pontos)¹⁰, muito inferior (6,7 pontos)¹² ou superior (22,4 pontos)⁹. Essa diferença apresentada no MEEM é esperada, levando em conta o quadro neurodegenerativo e progressivo que afeta as funções cognitivas em diferentes estágios da demência¹⁹.

Nesse contexto, uma correlação entre os índices prejudicados da modulação autonômica e o desempenho cognitivo foi demonstrada, o que sugere que o déficit cognitivo pode influenciar no curso da doença²⁵. A associação entre o teste MEEM e variáveis do controle autonômico também foi verificada em outros estudos^{9,26}. No presente estudo não houve correlação entre os valores de MEEM e as variáveis da VFC.

Considerando as comorbidades apresentadas pelos grupos estudados, a hipertensão arterial foi predominante, seguida de diabetes mellitus e sem diferença entre GC e DA. Outras comorbidades também foram apresentadas como artrose, osteoporose, hipotireoidismo, entre outras, porém, com menor prevalência. Esses achados foram citados em outros estudos^{9,10}. Ainda, a depressão foi mencionada como principal comorbidade em pacientes com DA¹⁹. Esta condição não é relatada como comorbidade no presente estudo, mas foi possível observar o uso de fármacos antidepressivos e ansiolíticos em ambos os grupos para alguns participantes, mas sem diferença significativa.

Com relação à medicação, é sabido que os betabloqueadores agem diretamente na inibição do sistema simpático com diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Já os anticolinesterásicos apresentam algumas reações adversas no sistema cardiovascular, podendo diminuir a frequência cardíaca¹⁹.

No presente estudo a proporção de pacientes com uso de betabloqueadores não diferiu entre os grupos, sendo que somente um quinto dos pacientes faziam uso deste grupo de fármacos. Também não houve diferença estatisticamente significativa para o uso de fármacos colinérgicos, apesar de no grupo DA cinco pacientes a mais utilizarem esse fármaco.

De qualquer forma, em estudo sobre VFC com exclusão de pacientes com uso prévio ou atual de inibidores de anticolinesterase, envolvendo idosos com DA, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e saudáveis, mesmo sem a medicação foram verificadas alterações em vários parâmetros da VFC para o grupo DA e CCL²⁷. No presente estudo nenhum participante foi excluído por uso de betabloqueadores ou anticolinesterásicos, por serem fármacos de uso contínuo dos pacientes, refletindo sua realidade, assim como em outro trabalho de VFC em DA¹⁰.

A VFC também foi avaliada em casuística com pacientes de DA, com e sem participantes sob uso de inibidores da colinesterase e os autores observaram que o medicamento não interferiu nos resultados⁹.

Sobre os dados da VFC, na comparação entre os grupos no Domínio Tempo houve diferença somente para os intervalos R-R, na posição supina e ortostática, sendo menor no GC. Essa redução dos intervalos RR vista no grupo controle pode ser atribuída ao fator do envelhecimento e ainda sim é só uma representação global da VFC. No mais, não houve diferenças entre GC e DA em outros parâmetros deste domínio, semelhante a outros estudos^{12,24}. No Domínio da Frequência, para o grupo DA em supino houve maior predomínio da baixa frequência (BF) em ms^2 e MBF, o que reflete ativação predominantemente simpática, sem alterações dos outros parâmetros, inclusive na BF em unidades normalizadas (un). Sabe-se que o ajuste da análise em milissegundo ao quadrado para unidades normalizadas minimiza os efeitos das bandas de muito baixa frequência sobre as de BF e AF²². Assim, a diferença da BF entre os grupos, observada em supino parece não ter relevância clínica, contudo, nessa situação o que se espera é que não haja predominância de um ou outro componente do SNA, uma vez que o paciente está em repouso.

Em ortostatismo houve maior predomínio de muito baixa frequência (MBF) no grupo DA em comparação ao GC, porém a MBF é considerada achado de pouco valor fisiológico¹⁵. Já a diferença na BF vista em supino para DA não se repete em ortostatismo (seja em ms^2 , seja em un).

Por outro lado, na análise intragrupos, onde se compara os componentes da VFC entre as posições avaliadas dentro do mesmo grupo, os parâmetros do domínio do tempo foram diferentes com redução significativa do iRR para os dois grupos na posição ortostática. A variabilidade global dada pelo iRR cai para ambos os grupos, refletindo talvez um processo de prejuízo do controle cardiovascular devido ao envelhecimento, mas, adicionalmente no grupo DA houve redução significativa dos componentes rMSSD e PNN50, os quais refletem exclusivamente atividade parassimpática reduzida nesse grupo¹⁵.

No domínio da frequência, tanto no grupo controle quanto no DA, houve redução significativa do componente de AF (un) e aumento significativo dos componentes de BF (un) e BF/AF, para os dois grupos, refletindo uma exacerbação simpática e novamente

inibição parassimpática na posição ortostática para ambos os grupos, porém, de forma mais acentuada na DA. Vale dizer que tais alterações não ocorreram para a maioria dos mesmos componentes expressos em ms^2 , reforçando a necessidade de análise também das unidades normalizadas, que representam o valor relativo de cada componente da potência total avaliada pela análise espectral menos o componente de MBF²²

Em outro estudo com comparação entre supino e ortostatismo, também houve redução da AF e aumento da relação BF/AF, porém, sem alteração significativa da BF¹⁰. Os autores definem seus resultados como “alterações limítrofes da VFC”, contudo, o referido estudo agrupa indivíduos com DA e demência mista na mesma casuística, não apresenta grupo controle e ainda, apresenta os componentes espectrais da VFC apenas expressos em ms^2 . Poucos estudos com DA, além deste, apresentaram unidades normalizadas em suas análises^{12,24,28}.

As alterações da VFC encontradas no presente estudo corroboram os achados prévios com DA, com um dado não tão frequente, indicando inibição parassimpática em ortostatismo no domínio tempo, o qual poucas vezes foi apresentado, seja sem alteração significativa^{12,19,24}, ou, com alteração significativa desse parâmetro²⁷. Esse dado no domínio tempo só reforça os achados no domínio frequência e valoriza os resultados que em muitos estudos são apresentados de forma menos completa ou questionável, como quando somente em milissegundos nas análises espectrais da VFC.

A alteração vista na DA é esperada, uma vez que as estruturas nervosas centrais afetadas implicam na regulação da função autonômica, assim, tem sido hipotetizado que o déficit na função colinérgica central, *per si*, pode levar a disautonomia⁸.

A alteração da modulação parassimpática em DA pode ser atribuída ao uso de medicamento anticolinesterásico, no entanto, o fármaco de ação colinérgica levaria ao aumento dessa função, o que não ocorre neste estudo. Por outro lado, a exacerbação simpática, vista neste estudo e considerada como quadro associado a menor adaptação cardiovascular, tem sido encontrada na DA e sugere a presença de disautonomia¹², a qual, por sua vez, vem sendo fortemente associada à piora da função cognitiva⁹.

Nonogaki et al. (2017) em seu estudo com 78 pacientes com DA verificou uma associação negativa da função cognitiva global com o aumento do componente BF/AF, reconhecido pela influência simpática do SNA, além de associação positiva entre a função

cognitiva, especialmente memória, com redução dos componentes de influência parassimpática. Tais associações foram verificadas após ajuste de covariáveis como uso de fármacos colinérgicos, presença de hipertensão e de diabetes⁹.

Sobre a questão das comorbidades, vale lembrar que a presença de diabetes poderia levar a outras considerações sobre disautonomia, porém, neste estudo pacientes diabéticos não foram excluídos, nem tão pouco tiveram proporção diferente entre os grupos. Ademais, no estudo supracitado a disautonomia foi verificada independente da presença de diabetes⁹ e em outro trabalho com exclusão de diabéticos os achados indicaram disfunção autonômica, paralela à progressão da doença na DA e CCL²⁷.

Haja vista que a desregulação autonômica é bem estabelecida em várias doenças neurodegenerativas, assim como foi confirmada na DA, se torna interessante avaliar função autonômica na demência, pois no geral, a VFC anormal é um fator de risco cardiovascular, aumentando os níveis de mortalidade nesses indivíduos^{5,25} e, pelo exposto, a VFC apresenta associação com a função cognitiva.

Neste sentido, considerando pacientes com demência, a VFC surge como uma medida não invasiva que pode se tornar poderosa ferramenta de previsão na piora da função cognitiva e de risco de mortalidade²⁷. Talvez o caminho seja agregar a medida da VFC em avaliações de rotina entre idosos, em especial, entre condições com redução de função cognitiva.

Importante ressaltar que o comprometimento autonômico pode ser diferente entre as demências. Na DA o acometimento central é especialmente parassimpático, o que indica envolvimento parietal-temporal, ao passo que o padrão de demências corticais como a frontoparietal está marcado pelo acometimento simpático²⁴.

A alteração autonômica cardíaca pode ser considerada como marcador de disfunção nervosa central e periférica na DA, sendo que o entendimento desta relação pode contribuir para o diagnóstico e terapêutica da progressão da demência, além disso, a análise da VFC pode se tornar uma ferramenta muito utilizada na prática clínica⁹.

No geral foi observado um padrão com redução da influência parassimpática e aumento da ação simpática, como no presente estudo, especialmente em ortostatismo. Contudo, o padrão inverso também pode ocorrer.

O único estudo na DA com variação postural por manobra passiva (inclinação de 70° em prancha ortostática), observou tal resposta, com redução dos componentes simpáticos e aumento dos parassimpáticos, indicando um ajuste cardiovascular prejudicado à mudança postural aguda. Os autores apontam para a alteração simpática na DA, a qual é pouco enfatizada, mas reforça que esta resposta possivelmente reflete um processo neuropatológico cerebral precoce, onde o processo neurodegenerativo e formação de emaranhados ocorridos na DA afetam regiões centrais responsáveis pela síntese neurônios adrenérgicos e compromete a função vasomotora central no estresse ortostático²⁸. No presente estudo a mudança para ortostatismo foi ativa e a aferição durou 10 minutos, assim, a exacerbação simpática que seria esperada como ajuste agudo no estudo de manobra ativa não seria o desejado para nossos pacientes.

O diagnóstico da disautonomia pode ser um possível marcador precoce na demência, o que poderia contribuir na prevenção de complicações incapacitantes que elevam o risco de internações e morbimortalidade nesses pacientes⁸. Nesse sentido, pouco se fala sobre a importância da avaliação do sistema autonômico com a preocupação com o risco de quedas ou hipotensão postural em pacientes com DA^{5,10}.

Em estudo prospectivo sobre fatores de risco modificáveis para a queda em pessoas idosas, os achados indicaram risco de queda substancialmente maior na presença de demência. Os autores alertam para o uso de psicotrópicos que pode trazer efeitos colaterais como hipotensão e sonolência, aumentando o risco de quedas nesses indivíduos, e, como estratégia, sugerem modificar e prever tais fatores, incluindo a identificação de alterações autonômicas¹⁸.

No presente trabalho o número de queda foi substancialmente superior entre os participantes com DA comparado ao GC (composto por idosos da mesma média de idade) e com ocorrência de fraturas e lesões em sete dos dez idosos deste grupo.

A prevalência aumentada de quedas na demência já foi citada e merece atenção, uma vez que os doentes de DA avaliados agregam fatores de risco para quedas e, diferem ainda, de acordo com nível de independência funcional. Geralmente, na DA leve os pacientes ainda têm alguma independência e apresentam menor comprometimento motor, assim ficam mais expostos às atividades e conseqüentemente quedas em casa, afinal apresentam redução da atenção e do julgamento de riscos. Na DA moderada, por outro lado, existe maior desorientação espacial e comprometimento motor, requerendo

cuidador e maior auxílio. O medo de cair aumenta ainda mais a limitação de mobilidade, com perda de força muscular, agilidade e equilíbrio, potencializando o risco de quedas¹¹.

Na análise realizada considerando ausência e presença de quedas para os dois grupos avaliados foi possível detectar uma interação entre alguns componentes da VFC e a presença ou ausência de quedas, mostrando uma diferença entre os pacientes de DA que possuem e os que não possuem histórico de quedas.

Em supino, para o grupo DA, o iRR (variabilidade global) e o SDNN (componente de predomínio simpático) reduzem na presença de queda, assim como os componentes no domínio frequência MBF (considerado com pobre valor fisiológico) e BF/AF (balanço simpátovagal). Já em ortostatismo, também para o DA, na presença de quedas houve maior componente parassimpático, dado pelo pNN50 e redução do componente simpático, dado pelo balanço simpátovagal (BF/AF).

Além disso, as correlações encontradas entre queda e VFC foram na maior parte moderadas e, no geral, mostraram que quanto menor ativação simpática e maior parassimpática, maior chance de queda. Em ortostatismo não houve correlações para GC e para o DA a única correlação forte foi negativa entre queda e BF/AF (influência simpática) que quanto menor, maior a presença de queda.

Nenhum dos estudos analisados para VFC em DA demonstrou ocorrência de quedas entre seus participantes, nem tão pouco análises de interação ou correlação desses fatores, conferindo caráter de ineditismo ao presente estudo.

Devido ao tamanho da presente amostra não foi possível realizar análises multivariadas para explorar outros aspectos relacionados com as quedas e a VFC, ou, entre outros aspectos como medicação e comorbidades. No entanto, é sabido que existe associação significativa entre medicamentos para tratamento de sintomas cognitivos e risco de quedas, especialmente entre idosos com uso de fármacos colinérgicos, os quais podem aumentar o risco de síncope, associados à polifarmácia, comum entre idosos, especialmente com DA, população na qual a queda, com ou sem presença de fratura, é motivo de hospitalização²⁹.

Em análise multivariada de estudo sobre fatores de risco para quedas entre pacientes com demência níveis superiores de atividade física foram considerados fatores

protetores na prevenção de quedas, além disso, foi enfatizada a manutenção da atividade física em indivíduos que não têm marcha e equilíbrio severamente prejudicados¹⁸.

O conhecimento das variações autonômicas da frequência cardíaca em indivíduos com demência e sua verificação nos diferentes estágios da DA poderia contribuir para uma avaliação mais completa e adequada do idoso, norteando a terapêutica medicamentosa, cuidados no lar e possível prescrição de programas de reabilitação.

Atualmente a verificação da VFC tem sido sugerida inclusive para diferenciar os tipos de demência, com base em que o padrão de comprometimento autonômico na DA se mostra diferente daquele encontrado nas demências com Parkinson e com corpos de Levy³⁰.

Nesse sentido, ferramentas como o cardiófrequencímetro parecem exequíveis, pela sua praticidade, portabilidade e baixo custo. O frequencímetro já se mostrou promissor e confiável para a análise da VFC, e, em específico o modelo utilizado neste estudo foi considerado tão confiável quanto o eletrocardiograma, tido como padrão ouro para esta análise³¹. De todos os estudos analisados sobre VFC em DA somente um, além deste, utilizou esta ferramenta¹⁹. Todos os outros apresentaram a dependência de ambulatório ou consultório com técnico específico para realização de ECG, o que limita a aplicação clínica da VFC.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo houve alteração da modulação autonômica nos doentes com DA em supino e em ortostatismo de forma acentuada comparada ao grupo sem demência, mostrando prejuízo da variabilidade da frequência cardíaca, o que reflete maior risco cardiovascular para o grupo estudado. Ainda, ocorreu maior índice de quedas no grupo DA comparado ao controle, com interação de componentes da VFC na presença de queda também neste grupo.

8. REFERÊNCIAS

1. Fichman HC, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(12):79-82.
2. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Academia Brasileira de Neurologia. Demência do idoso: diagnóstico na Atenção Primária à Saúde. Projeto e Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina [Internet]. Brasília: CFM; 2009 [citado 24 Jan 2019]. Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/09Demencia_do_Idoso_Diagnostico.pdf
3. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Tosta ED, Silva AB, et al. Critérios para diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol.* 2011;5 Suppl 1:5-10.
4. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24 Supl I:7-10.
5. Allan LM, Kerr SRJ, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT, et al. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19:140-4.
6. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin.* 2007;25:577-609.
7. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2013 [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2013 [citado 24 Jan 2019]. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2013.pdf>.
8. Femminella GD, Rengo G, Komici K, Iacotucci P, Petraglia L, Pagano G, et al. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for Assessment and review of the literature. *J Alzheimers Dis.* 2014;42:369-77.
9. Nonogaki Z, Umegaki H, Makino T, Suzuki Y, Kuzuya M. Relationship between cardiac autonomic function and cognitive function in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;17:92-8.
10. Dias FLC, Silva RMFL, Moraes EN, Caramelli P. Perfil clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:435-41.
11. Kato-Narita EM, Radanovic M. Characteristics of falls in mild and moderate Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2009;3:337-43.
12. Toledo MAV, Junqueira LF Jr. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2008;8:109-18.
13. Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Rossi PD, 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.* 2014;9(5):e96656.
14. Nunes MO, Rubira MC, Franco MC, Osório AL. Variabilidade da frequência cardíaca e sistema nervoso autônomo. In: XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba

[Internet];18-19 Out 2007 [citado 24 Jan 2019]; São José dos Campos, São Paulo, Brasil. Disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00429_01C.pdf

15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24:205-17.
16. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:671-7.
17. Fernandes HCL, Pavarini SCL, Barham EJ, Menciondo MSZ, Luchesi BM. Envelhecimento e demência: o que sabem os agentes de saúde?. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44:782-8.
18. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One*. 2009;4(5):e5521.
19. Túbero GS. Variabilidade da frequência cardíaca, funções cognitivas e nível de atividade física em pacientes com doença de Alzheimer [dissertação][Internet]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista; 2014 [citado 24 Jan 2019]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/126340/000841219.pdf?sequence=1>
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini- Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975;12:189-98.
21. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini- mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:922-35.
22. Task Force of The European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-81.
23. Roque JMA. Variabilidade da frequência cardíaca [trabalho de conclusão de curso]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2009. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/19129263.pdf>.
24. Gupta N, Chandra SR, Rukmani MR, Sathyaprabha TN. Autonomic dysfunction in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement Cogn Neurol*. 2017;1:1-6.
25. Toledo MAV, Junqueira LF Jr. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res*. 2010;20:11-7.
26. Hazzouri AZA, Haan MN, Deng Y, Neuhaus J, Yaffe K. Reduced heart rate variability is associated with worse cognitive performance in elderly Mexican Americans. *Hypertension*. 2014;63:181-7.
27. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:2135-9.
28. Mellingsaeter MR, Wyller TB, Ranhoff AH, Bogdanovic N, Wyller VB. Reduced sympathetic response to Head-up tilt in subjects with Alzheimer's dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5:107-15.

29. Epstein NU, Guo R, Farlow MR, Singh JP, Fisher M. Medication for Alzheimer's disease and associated fall hazard: a retrospective cohort study from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Drugs Aging*. 2014;31(2):125-9.
30. Toru S, Kanouchi T, Yokota T, Yagi Y, Machida A, Kobayashi T: Utility of Autonomic Function Tests to Differentiate Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease with Dementia from Alzheimer Disease. *Eur Neurol* 2018; 79:27-32.
31. Barbosa MPCR, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and eletrocardiograma to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;36:112-7.

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido o Sr(a) ou seu representante legal para participar de uma pesquisa chamada Avaliação da variabilidade de frequência cardíaca em idosos portadores de demência, que pretende estudar a função autonômica de idosos portadores de demência, que será desenvolvida por mim Evelize Antunes Rodrigues (Fisioterapeuta) e terei a orientação do Prof.Dr. Alessandro Ferrari Jacinto que é médico da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Para participar dessa pesquisa o Sr(a) será submetido a uma intervenção onde será colocado uma cinta elástica para a medir seus batimentos cardíacos em duas posições, sendo elas em pé e deitado por dez minutos em cada posição. Além disso, solicito sua autorização para consultar seu prontuário médico onde serão coletadas as seguintes informações: nome, idade, resultado de exames (diabetes, pressão alta, doenças relacionadas ao coração).

Durante o procedimento o Sr(a) poderá sentir um pequeno desconforto com a colocação da cinta elástica. E como benefício terá informações que podem ajudar o senhor e quem cuida do senhor a entender melhor o seu estado de saúde.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento, podendo retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo dos seus dados clínicos e de seu prontuário em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, que funciona de segunda a sexta feiras das 08:00 as 11:30 e das 14:00 as 17:00hrs, localizado na chácara Butignolli, sem numero, Botucatu – Sp.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Participante da pesquisa

Pesquisador

Responsável Legal

Alessandro Ferrari Jacinto
Rubião Jr s/n
(14)38801106
alessandrojacinto@uol.com.br

Evelize Antunes Rodrigues
Rua Lineu Prestes, 1861.
Avaré – SP (14) 996020867
evelizerodrigues@hotmail.com

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido o (a) Sr (a) ou seu representante legal para participar de uma pesquisa chamada “Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e ocorrência de quedas em idosos com demência na Doença de Alzheimer, que pretende estudar a função autonômica de idosos com demência e que será desenvolvida por mim, Evelize Antunes Rodrigues (fisioterapeuta) e terei a orientação do Prof.Dr. Alessandro Ferrari Jacinto que é médico da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP.

Para participar dessa pesquisa, o (a) Sr (a) será submetido a uma intervenção em que será colocado uma cinta elástica para medir seus batimentos cardíacos em duas posições, sendo elas em pé e deitado, por dez minutos em cada posição. Além disso, solicito sua autorização para consultar seu prontuário médico onde serão coletadas as seguintes informações: nome, idade, resultado de exames (diabetes, pressão alta, doenças relacionadas ao coração).

Durante o procedimento, o (a) Sr (a) poderá sentir um pequeno desconforto com a colocação da cinta elástica.

Como benefício, terá informações que podem ajudar o (a) senhor (a) e quem cuida do (a) senhor (a) a entender melhor o seu estado de saúde.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito, e isso não vai interferir no seu tratamento, podendo retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo dos seus dados clínicos e de seu prontuário em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

O (a) senhor (a) receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, fone (14) 3880-1608 / 1609, que funciona de segunda a sexta feiras das 08:00 as 11:30 e das 14:00 as 17:00hrs, localizado na chácara Butignolli,sem numero, Botucatu – Sp.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Participante da pesquisa

Pesquisador

Responsável Legal

Alessandro Ferrari Jacinto
Rubião Jr s/n
(14)38801106
alessandrojacinto@uol.com.br

Evelize Antunes Rodrigues
Rua Lineu Prestes, 1861.
Avaré – SP (14) 996020867
evelizerodrigues@hotmail.com

APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido o Sr (a) para participar de uma pesquisa chamada Avaliação da variabilidade de frequência cardíaca em idosos portadores de demência, que pretende estudar a função autonômica de idosos portadores de demência, que será desenvolvida por mim Evelize Antunes Rodrigues (Fisioterapeuta) e terei a orientação do Prof. Dr. Alessandro Ferrari Jacinto que é médico da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Para participar dessa pesquisa o Sr (a) será submetido a uma intervenção onde será colocado uma cinta elástica para a medir seus batimentos cardíacos em duas posições, sendo elas em pé e deitado por dez minutos em cada posição. Além disso, solicito sua autorização para consultar seu prontuário médico onde serão coletadas as seguintes informações: nome, idade, resultado de exames (diabetes, pressão alta, doenças relacionadas ao coração).

Durante o procedimento o Sr (a) poderá sentir um pequeno desconforto com a colocação da cinta elástica. E sua participação irá colaborar com o nosso estudo, para comparar seus batimentos do coração com os dos pacientes doentes também participantes deste estudo.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento, podendo retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo dos seus dados clínicos e de seu prontuário em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, que funciona de segunda a sexta feiras das 08:00 as 11:30 e das 14:00 as 17:00hrs, localizado na chácara Butignolli, sem numero, Botucatu – Sp.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Participante da pesquisa

Pesquisador

Responsável Legal

Alessandro Ferrari Jacinto
Rubião Jr s/n
(14)38801106
alessandrojacinto@uol.com.br

Evelize Antunes Rodrigues
Rua Lineu Prestes, 1861.
Avaré – SP (14) 996020867
evelizerodrigues@hotmail.com

APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido o (a) Sr (a) para participar de uma pesquisa chamada “Avaliação da variabilidade de frequência cardíaca e ocorrência de quedas em idosos com demência na Doença de Alzheimer”, que pretende estudar a função autonômica de idosos com demência, que será desenvolvida por mim Evelize Antunes Rodrigues (Fisioterapeuta) e terei a orientação do Prof. Dr. Alessandro Ferrari Jacinto que é médico da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Para participar dessa pesquisa o (a) Sr (a) será submetido a uma intervenção em que será colocado uma cinta elástica para medir seus batimentos cardíacos em duas posições, sendo elas em pé e deitado por dez minutos em cada posição. Além disso, solicito sua autorização para consultar seu prontuário médico onde serão coletadas as seguintes informações: nome, idade, resultado de exames (diabetes, pressão alta, doenças relacionadas ao coração).

Durante o procedimento o Sr (a) poderá sentir um pequeno desconforto com a colocação da cinta elástica. E sua participação irá colaborar com o nosso estudo, lembrando que o Sr (a) não possui nenhum tipo de demência será apenas para comparar seus batimentos do coração com os dos pacientes doentes também participantes deste estudo.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento, podendo retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo dos seus dados clínicos e de seu prontuário em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, que funciona de segunda a sexta feiras das 08:00 as 11:30 e das 14:00 as 17:00hrs, localizado na chácara Butignolli, sem numero, Botucatu – Sp.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Participante da pesquisa

Pesquisador

Responsável Legal

Alessandro Ferrari Jacinto
Rubião Jr s/n
(14)38801106
alessandrojacinto@uol.com.br

Evelize Antunes Rodrigues
Rua Lineu Prestes, 1861.
Avaré – SP (14) 996020867
evelizerodrigues@hotmail.com

APÊNDICE III - ANAMNESE - Idosos com DA

Data: __/__/____

Nome: _____

Idade: _____ Gênero: () Masculino () Feminino

Data de nascimento: __/__/____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Naturalidade: _____

Estado Civil: () casado () solteiro () viúvo () separado

Filhos: () não () sim - Quantos? _____ Religião: _____

Mora com quem? _____ Telefones: _____

Endereço: _____ nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Tempo de diagnóstico da doença: _____ Médico Responsável: _____

Pratica algum tipo de atividade física ou realiza algum tratamento fisioterápico?
() sim () não Qual tipo? _____

Quantas vezes na semana: _____ Há quanto tempo? _____

CONDIÇÕES CLÍNICAS

Realizou alguma cirurgia? () sim () não – Aonde? _____

Há quanto tempo? _____

Diabetes: () não () sim - Tipo? _____

Hipertensão Arterial Sistêmica: () não () sim

Alguma patologia no coração? : () não () sim Qual? _____

Marcapasso: () sim () não

Insuficiência Renal: () sim () não

Asma/DPOC: () sim () não

Quedas: () sim () não - Há quanto tempo? _____

Medicações: _____

Histórico de doença na família? _____

FC: _____ rpm

PA: ___ x ___ cmHg

APÊNDICE IV - ANAMNESE – idosos preservados cognitivamente

Data: ___/___/___

Nome: _____

Idade: _____ Gênero: () Masculino () Feminino

Data de nascimento: ___/___/___ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Naturalidade: _____

Estado Civil: () casado () solteiro () viúvo () separado

Filhos: () não () sim - Quantos? _____ Religião: _____

Mora com quem? _____

Telefones: _____

Endereço: _____ nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Pratica algum tipo de atividade física ou realiza algum tratamento fisioterápico?

() sim () não Qual tipo? _____

Quantas vezes na semana: _____ Há quanto tempo? _____

CONDIÇÕES CLÍNICAS

Realizou alguma cirurgia? () sim () não – Aonde? _____

Há quanto tempo? _____

Diabetes: () não () sim - Tipo? _____

Hipertensão Arterial Sistêmica: () não () sim Se sim, é controlada () não () sim

Alguma patologia no coração? : () não () sim Qual? _____

Marcapasso: () sim () não

Insuficiência Renal: () sim () não

Asma/DPOC: () sim () não

Quedas: () sim () não - Há quanto tempo? _____

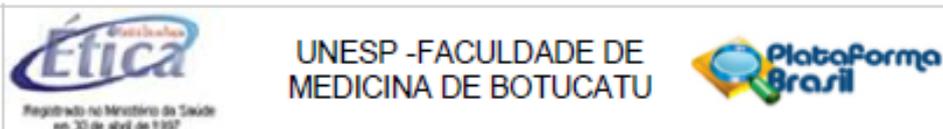
Histórico de doença na família? _____

Faz uso de alguma medicação? Se sim. Colocar NOME DO MEDICAMENTO, a DOSAGEM e quantas vezes é ingerido por dia.

FC: _____ rpm

PA: _____ x _____ cmHg

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em Idosos com demência.

Pesquisador: EVELIZE ANTUNES RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55442416.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.577.598

Apresentação do Projeto:

O projeto "Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em Idosos com demência" está bem embasado, com boa apresentação de seus objetivos e metodologia. É factível, tem relevância social e exequibilidade,

Objetivo da Pesquisa:

Tem como objetivo principal avaliar a atividade autonômica em indivíduos idosos com demência e objetivo secundário mensurar a variabilidade de frequência cardíaca em idosos nos diferentes tipos de demência, como, demência na doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência vascular e demência na doença de Parkinson e comparar ao grupo controle.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como benefícios tem-se uma melhor elaboração de um tratamento seguido de um melhor prognóstico para cada indivíduo. Os riscos listados são mínimos (método não invasivo de aferição).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com importante relevância social, sendo de metodologia factível e exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão constando, como TCLE, EAP, etc.

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.577.598

Recomendações:

Aprovado para execução.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa de interesse para idosos portadores de demência de diversas etiologias, onde o entendimento da atividade autônoma se faz necessária; Não há pendências, sendo o projeto considerado adequado para sua plena execução.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 06 de Junho de 2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_655018.pdf	25/04/2016 09:59:34		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_evelize.docx	25/04/2016 09:58:41	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle.docx	25/04/2016 09:58:08	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Cronograma	cronograma_2.doc	22/04/2016 16:07:41	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doenca.doc	22/04/2016 16:06:02	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.pdf	22/04/2016 16:02:50	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Cronograma	cronograma_estudo.doc	22/04/2016 15:59:54	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	22/04/2016 15:56:18	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

 <p>Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde Humana Ética 20 anos Instituição COBEP 3346/2007</p>	<p>UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU</p>	 <p>Plataforma Brasil</p>
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DA EMENDA		
Título da Pesquisa: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e ocorrência de quedas em idosos com demência na Doença de Alzheimer		
Pesquisador: EVELIZE ANTUNES RODRIGUES		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 55442416.5.0000.5411		
Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.126.111		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de emenda para alteração do título do projeto de: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em idosos com demência para: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e ocorrência de quedas em idosos com demência na Doença de Alzheimer, a ser realizado pela pesquisadora EVELIZE ANTUNES RODRIGUES, sob orientação do Prof. Alessandro Ferrari Jacinto.		
Alteração do tamanho da amostra para 30 idosos, sendo 15 idosos para o grupo de demência na doença de Alzheimer e 15 idosos no grupo controle.		
Ampliação do local de coleta de dados com atendimento de pacientes com diagnóstico de demência na doença de Alzheimer: Ambulatório de Geriatria do Centro de Saúde Escola da FMB/Unesp, Centro de Convivência do Idoso "Aconchego", Ambulatório de Geriatria da FMB/Unesp, CEMI (Centro de Estudos da Melhor Idade) vinculada à Fundação Regional Educacional de Avaré (FREA) e outros que residem na Vila Dignidade (centro de residência de idosos que não são institucionalizados) do município de Avaré.		
Objetivo da Pesquisa:		
Objetivo Primário:		
Avaliar a atividade autônoma em indivíduos idosos com demência na doença de Alzheimer.		

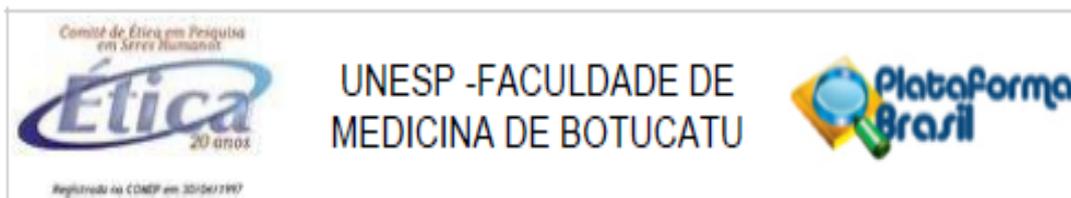
ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
Continuação do Parecer: 3.125.111		
Objetivo Secundário:		
Comparar perfil autonômico dos Idosos com demência ao dos Idosos sem demência; verificar possível interação dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca com ocorrência de quedas.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
Riscos:		
O estudo a ser realizado oferece risco mínimo ao participante, que de acordo com o pesquisador trata-se de método seguro e não invasivo. (aferição da frequência cardíaca através de um polar (cardiofrequencímetro).		
Benefícios:		
O estudo contribua para elaboração de um tratamento seguido de um melhor prognóstico para cada indivíduo.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
Trata-se de emenda para alteração do título do projeto de: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em Idosos com demência para: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e ocorrência de quedas em Idosos com demência na Doença de Alzheimer, alteração do tamanho da amostra para 30 Idosos, sendo 15 Idosos para o grupo de demência na doença de Alzheimer e 15 Idosos no grupo controle, e ampliação do local de coleta de dados com atendimento de pacientes com diagnóstico de demência na doença de Alzheimer: Ambulatório de Geriatria do Centro de Saúde Escola da FMB/Unesp, Centro de Convivência do Idoso "Aconchego", Ambulatório de Geriatria da FMB/Unesp,CEMI (Centro de Estudos da Melhor Idade)vinculada à Fundação Regional Educacional de Avaré (FREA) e outros que residem na Vila Dignidade (centro de residência de Idosos que não são (Institucionalizados) do município de Avaré.		
A justificativa do pesquisador para essas alterações se deve a coleta de dados do projeto original e adequação para o tipo de doença, que houve somente pacientes com doença de Alzheimer, não sendo incluídos pacientes com outras demências, conforme proposto inicialmente, e necessitando ampliar os locais de estudo para finalizar o grupo controle.		
Não houve mudança substancial de objetivo/metodologia.		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
Já avaliados anteriormente.		
O pesquisador apresentou as autorizações dos locais incluídos no estudo nas cidades de Avaré e		

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU			
<p>Continuação do Parecer: 3.128.111</p>				
<p>Botucatu.</p>				
<p>Apresentou também os novos TCLEs readequados.</p>				
<p>Recomendações:</p>				
<p>Não há.</p>				
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p>				
<p>Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da emenda apresentada.</p>				
<p>Considerações Finais a critério do CEP:</p>				
<p>Conforme deliberação do Colegiado em reunião extraordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 23 de janeiro de 2019, o documento enviado na forma de "Emenda", encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.</p>				
<p>Atenciosamente,</p>				
<p>Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP</p>				
<p>Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:</p>				
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	tcle_alterado.doc	30/01/2019 10:53:56	SILVANA ANDREA MOLINA LIMA	Acelto
Outros	TCLE_alterado.doc	30/01/2019 09:52:43	SILVANA ANDREA MOLINA LIMA	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_128419 5 E1.pdf	17/01/2019 11:55:00		Acelto
Outros	oficio_emenda.pdf	17/01/2019 11:51:48	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Outros	declaracao_aconchego.pdf	17/01/2019 09:39:59	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Outros	Declaracao_evelize.pdf	17/01/2019 09:39:42	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Outros	declaracao_frea.pdf	17/01/2019 09:39:27	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	16/01/2019 14:55:35	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_evelize.docx	25/04/2016 09:58:41	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_controle.docx	25/04/2016 09:58:08	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Acelto

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.126.111

Ausência	TCLE_controle.docx	25/04/2016 09:58:08	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Aceito
Cronograma	cronograma_2.doc	22/04/2016 18:07:41	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doenca.doc	22/04/2016 18:06:02	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.pdf	22/04/2016 16:02:50	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Aceito
Cronograma	cronograma_estudo.doc	22/04/2016 15:59:54	EVELIZE ANTUNES RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 30 de Janeiro de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

ANEXO II- MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Paciente: _____
Data da Avaliação: ___/___/___ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO:

- Dia da Semana (1 Ponto).....()
- Dia do mês (1 Ponto)()
- Mês (1 Ponto).....()
- Ano (1 Ponto)()
- Hora Aproximada (1 Ponto).....()
- Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto).....()
- Instituição (residência, hospital, clinica) (1 Ponto).....()
- Bairro ou Rua próxima (1 Ponto).....()
- Cidade (1 Ponto).....()
- Estado (1 Ponto).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não correlacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.....()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente
(1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente soletrar mundo de trás pra frente)

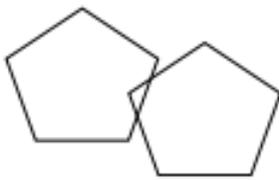
EVOCAÇÃO

- Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente
(1 ponto por palavra).....()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....()
- Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: Pegue este papel com a mão direita,
dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos).....()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto).....()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE (___ / 30)



Fonte: Folstein MF.et al., 1975²⁰.