

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
ÁREA DE CLÍNICA MÉDICA
LABORATÓRIO CARDIOVASCULAR**

**MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DO CORAÇÃO AVALIADA PELA
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, E SUA
CORRELAÇÃO COM A FUNÇÃO COGNITIVA NA DOENÇA DE
ALZHEIMER.**

MARIA ALICE DE VILHENA TOLEDO

BRASÍLIA, 2007

2

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO CORAÇÃO AVALIADA PELA
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, E SUA
CORRELAÇÃO COM A FUNÇÃO COGNITIVA NA DOENÇA DE
ALZHEIMER.**

MARIA ALICE DE VILHENA TOLEDO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília, para obtenção do título de
doutora em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Junqueira Júnior

Brasília-DF

2007

**TRABALHO REALIZADO NO LABORATÓRIO
CARDIOVASCULAR DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA E NO
CENTRO DE MEDICINA DO IDOSO DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa de demência neurodegenerativa mais comum em idosos. Os estudos na procura para bases neurológicas na doença de Alzheimer focaram-se ao longo dos anos, principalmente, na neurotransmissão central, especialmente no sistema colinérgico. As manifestações clínicas de declínio cognitivo das atividades funcionais e do transtorno de comportamento estão associadas ao comprometimento do sistema colinérgico, desde os estágios mais precoces da doença. Como a acetilcolina é o principal neurotransmissor do ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo, bem como da neurotransmissão simpática pré-ganglionar, é possível que o sistema nervoso autônomo esteja alterado na DA.

O presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar a função autonômica cardíaca, usando a variabilidade da frequência cardíaca, nos domínios do tempo e da frequência, em registros de curta duração (5 minutos), em duas posições funcionais (supina e ortostática), em 22 pacientes com DA, que preenchiam os critérios diagnósticos de doença de Alzheimer pelo DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, quarta edição) e DA “provável”, pelo “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke” and the “Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS/ADRDA), encaminhados pelo serviço de geriatria do Hospital Universitário de Brasília e 24 idosos sadios da comunidade, todos com escolaridade mínima de quatro anos. Realizamos, também, a correlação da função autonômica e o estado mental avaliado por meio de três testes de avaliação cognitiva (CAMCOG, CDR e Mini Exame do Estado Mental), nos pacientes com de DA. Os 24 voluntários saudáveis não apresentavam alterações cognitivas nos testes utilizados (CAMCOG; *Stroop Test*; *Digit Span*; *Digit Symbol*; Teste de Controle Mental; *Trail Making* parte A e B e *Auditory Verbal Learning Test*), nem evidência clínica ou eletrocardiográfica de qualquer doença, e não estavam em uso de qualquer medicação. Não puderam participar do estudo, os idosos com DA que apresentaram pontuação maior que 4 na escala de Hachinski, alteração no exame de imagem (tomografia ou ressonância magnética) ou estavam em uso de qualquer medicação, bem como os que apresentavam alguma evidência clínica de outra doença que não a DA. A idade variou entre 60 e 89 anos (média $79,6 \pm 1,4$) no grupo com DA e entre 60 e 91 anos (média $68,6 \pm 1,6$) no grupo de idosos sadios. O tempo de evolução da demência variou de 2-15 anos, sendo que seis pacientes tinham demência leve (CDR = 1), cinco pacientes com demência moderada (CDR = 2) e onze com demência severa (CDR = 3). A pontuação, no CAMCOG, variou de 0-74 (média $24,14 \pm 25,99$) e no MEEM de 0-20 (média $6,77 \pm 6,86$). Todos os pacientes podiam andar sozinhos ou com mínima assistência.

As análises temporais e espectrais da variabilidade da frequência cardíaca evidenciaram depressão absoluta e relativa da atividade parassimpática, bem como aumento absoluto e relativo da atividade simpática, independentes da diferença de idade, nos pacientes com DA, na posição supina. Também observamos, no grupo de DA, correlação significativa e positiva entre os índices temporais e espectrais, que traduzem atividade parassimpática e a função cognitiva, nos três testes de avaliação cognitiva utilizados. Esses dados sugerem uma disfunção autonômica cardíaca em pacientes com doença de Alzheimer, correlacionada à função cognitiva.

Palavras-chave: Variabilidade da frequência cardíaca; Doença de Alzheimer; Alteração cognitiva; Função autonômica cardíaca.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of neurodegenerative dementia among elderly people. Along the years, studies searching for the neurological basis for the Alzheimer's disease were particularly aimed at the central neurotransmission, especially in relation to the cholinergic system. The clinical manifestations of cognitive and functional activities decline and behavior disorders are associated with the compromising of the cholinergic system since the earliest stages of the disease. Since acetylcholine is the main neurotransmitter in the parasympathetic branch of the autonomic nervous system (ANS) and in the preganglionic sympathetic neurotransmission, it is possible that the autonomic nervous system is altered in the AD.

The objective of the present study is to evaluate and compare the heart autonomic function using the heart rate variability in the time and frequency domains in short-term records (5 minutes) in two functional positions (supine and orthostatic) in 22 patients with AD, who fulfilled the diagnostic criteria for the Alzheimer's disease by the DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) and "probable" AD by the "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke" and the "Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (NINCDS/ADRDA) and were led to the geriatrics service of the Brasilia University Hospital, and 24 healthy old-aged fellows from the community, all with 4-years minimum educational level. The correlation between autonomic cardiac function and mental status was also performed by means of three cognitive evaluation tests (CAMCOG, CDR and Mini Mental Status Exam) in patients with AD. The 24 healthy volunteers did not present cognitive alterations in the tests performed (CAMCOG; *Stroop Test*; *Digit Span*; *Digit Symbol* ; Mental control test; *Trail Making* part A and B and *Auditory Verbal Learning Test*) or clinical or electrocardiographic evidence of any disease, and were making use of no medication at all. AD patients presenting score above 4 in the Hachinski scale; alterations in the image exam (computed tomography or magnetic resonance) or those making use of any medication, as well as those presenting any clinical evidence of other disease else than AD were excluded from the study. Their ages ranged from 60 to 89 years (mean 79.6 ± 1.4) in the group with AD and from 60 to 91 years (mean 68.6 ± 1.6) in the group of healthy volunteers. The dementia evolution time ranged from 2-15 years, and six patients presented light dementia (CDR = 1), five presented moderate dementia (CDR = 2) and eleven presented severe dementia (CDR = 3). The CAMCOG score ranged from 0 to 74 (mean 24.14 ± 25.99) and the MEEM from 5 to 18 (mean 6.77 ± 6.86). All patients were able to walk without any help or with minimum help.

The temporal and spectral analysis of the heart variability evidenced absolute and relative depression of the parasympathetic activity as well as an increase on the absolute and relative sympathetic activity, regardless the age differences among the groups. Significant and positive correlation between temporal and spectral indexes that express parasympathetic activity and cognitive function was also observed in the AD group in the three cognitive evaluation tests employed. These data suggest an autonomic dysfunction in patients with Alzheimer's disease, characterized by mild to moderate absolute and relative parasympathetic depression and relative sympathetic exacerbation, with sympathovagal imbalance towards the sympathetic dominance, which was correlated with the cognitive function.

Keywords: Heart rate variability; Alzheimer 's disease; Cognitive impairment; Cardiac autonomic function.

LISTA DE QUADROS

QUADRO I	Critérios para o diagnóstico clínico da doença de Alzheimer, segundo NINCDS-ADRDA (1984).....	22
QUADRO II	Quadro Resumo das características e pontuação dos testes de avaliação cognitiva utilizados no presente trabalho	26
QUADRO III	Quadro resumo das características e pontuação das escalas utilizados no presente trabalho	27
QUADRO IV	Padronização de medidas na análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração, índices do domínio do tempo (temporais), segundo TASK FORCE (1996).....	70
QUADRO V	Padronização de medidas na análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração, índices do domínio da frequência (espectrais), segundo TASK FORCE (1996).....	71

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 01** Comparação da média \pm se dos índices temporais - média, desvio-padrão e coeficiente de variação, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n = 22) e um grupo de idosos controles normais (n=24), nas posturas supina e ortostática..... 85
- FIGURA 02** Comparação da média \pm se dos índices temporais - pNN50% e r-MSSD, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n = 22) e um grupo de idosos controles normais (n = 24), na postura supina e ortostática..... 86
- FIGURA 03** Comparação da média \pm se dos índices espectrais - área espectral total e áreas absolutas de baixa e de alta frequência espectrais, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n = 22) e um grupo de idosos controles normais (n = 24), nas posturas supina e ortostática..... 89
- FIGURA 04** Comparação da média \pm se dos índices espectrais – áreas normalizadas de baixa e de alta frequência espectrais, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n = 22) e um grupo de idosos controles normais (n = 24), na postura supina e ortostática..... 90
- FIGURA 05** Comparação da razão entre as áreas espectrais de baixa e alta frequências da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n = 22) e um grupo de idosos controle normais (n = 24), nas posturas supina e ortostática..... 91
- FIGURA 06** Correlação entre o índice temporal r-MSSD, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura ortostática..... 102
- FIGURA 07** Correlação entre o índice temporal pNN50%, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina (à esquerda) e ortostática (à direita)..... 103
- FIGURA 08** Correlação entre a razão da área espectral absoluta de baixa pela de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MINI - MENTAL e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina..... 104

- FIGURA 09** Correlação entre a área espectral normalizada de baixa frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MINIMENTAL e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina..... 105
- FIGURA 10** Correlação entre a área espectral normalizada de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MINIMENTAL e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina..... 106
- FIGURA 11** Correlação entre a área espectral absoluta de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MINI EXAME DO ESTADO MENTAL e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina (acima) e ortostática (abaixo) 107
- FIGURA 12** Exemplo ilustrativo - Variabilidade temporal e espectro de frequências de uma série temporal de 5 minutos de intervalos RR do ECG, de uma idosa normal e de uma idosa com doença de Alzheimer, na postura supina..... 194
- FIGURA 13** Exemplo ilustrativo - Variabilidade temporal e espectro de frequências de uma série temporal de 5 minutos de intervalos RR do ECG, de uma idosa normal e de uma idosa com doença de Alzheimer, na postura ortostática..... 195

LISTA DE TABELAS

TABELA 01	Escolaridade, tempo de evolução da doença, pontuação no CAMCOG, na Escala de Depressão Geriátrica, no CDR e Katz, e classificação pelo NINCDS-ADRDA do grupo de indivíduos com doença de Alzheimer.....	47
TABELA 02	Escolaridade e pontuação nos testes CAMCOG, Mini Exame do Estado Mental e Escala de Depressão Geriátrica do grupo de idosos sadios	48
TABELA 03	Média \pm sd da pontuação nos testes CAMCOG, CDR, MEEM, Katz e no tempo de evolução da doença do grupo de pacientes com doença de Alzheimer.....	49
TABELA 04	Variáveis Funcionais Basais, Aspectos Eletrocardiográficos, Ecodopplercardiográficos e Bioquímicos do Grupo de Idosos Sadios.....	50
TABELA 05	Variáveis Funcionais Basais, Aspectos Eletrocardiográficos, Ecodopplercardiográficos e Bioquímicos do Grupo de idosos com doença de Alzheimer.....	51
TABELA 06	Hábitos de vida, variáveis antropométricas e funcionais basais, em idosos sadios e idosos com doença de Alzheimer, obtidas pela anamnese e exame físico, no início da sessão experimental.....	53
TABELA 07	Características Antropométricas e Hábitos do Grupo de Idosos Sadios.....	54
TABELA 08	Características Antropométricas e Hábitos do Grupo de Idosos com Doença de Alzheimer.....	55
TABELA 09	Manifestações Eletrocardiográficas em idosos sadios e idosos com doença de Alzheimer, obtidas no início da sessão experimental.....	58
TABELA 10	Manifestações Ecocardiográficas em idosos sadios e idosos com doença de Alzheimer.....	60
TABELA 11	Valores amostrais dos índices estatísticos temporais (média, desvio padrão e coeficiente de variabilidade) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos sadios (N= 24) e com doença de Alzheimer (N=22), nas posturas supino e ortostático. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e na posição ortostática encontra-se indicada.....	77
TABELA 12	Valores amostrais dos índices estatísticos temporais (número de intervalos R-R, pNN50 e r-MSSD) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos sadios (N= 24) e com doença de Alzheimer (N=22), nas posturas supino e ortostático. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e na posição ortostática encontra-se indicada.....	78

TABELA 13	Valores amostrais dos índices estatísticos espectrais (área espectral total, área absoluta de baixa frequência e área absoluta de alta frequência) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (N= 24) e com doença de Alzheimer (N=22), na postura supino e ortostático.....	79
TABELA 14	Valores amostrais dos índices estatísticos espectrais (razão baixa/alta frequências, área normalizada de baixa frequência, área normalizada de alta frequência) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (N= 24) e com doença de Alzheimer (N=22), na postura supina e ortostática.....	80
TABELA 15	Média \pm se dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, obtidos em intervalo de tempo de cinco minutos, no domínio do tempo, em idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, na postura supina e ortostática.....	82
TABELA 16	Média \pm se dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, obtidos em intervalo de tempo de cinco minutos, no domínio da frequência, em idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, na postura supina e ortostática .	83
TABELA 17	Regressão Logística Múltipla entre idade e índices da variabilidade da frequência cardíaca para idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, na postura supino e ortostático.....	93
TABELA 18	Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CAMCOG, em pacientes com Doença de Alzheimer.....	96
TABELA 19	Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CDR, em pacientes com doença de Alzheimer.....	98
TABELA 20	Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do MEEM, em pacientes com Doença de Alzheimer.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac úrico	Ácido úrico
Alt do relax	Alteração do relaxamento
Ant	Anterior
AF	Área espectral absoluta da banda de alta frequência (<i>High frequency</i>)
Ao	Aórtico
APRV	Alterações primárias da repolarização ventricular
BF	Área espectral absoluta da banda de Baixa frequência (<i>Low frequency</i>)
BP	Baixo Peso
BDRD	Bloqueio divisional do ramo direito
BNA	Bócio nodular atóxico
bpm	Batimentos por minuto
Brad Sinusal	Bradicardia sinusal
CAI	Condução aberrante isolada
CAMCOG	Parte cognitiva do CAMDEX (<i>The Cambridge examination for mental disorders of the elderly</i>)
CDR	Escala de gravidade de demência : <i>Clinical Dementia Rating</i>
Colest	Colesterol
Cond aberrante	Condução aberrante
DA	Doença de Alzheimer
Dist Cond RD	Distúrbio de condução pelo ramo direito
Disf diast	Disfunção diastólica
Dim dist	Diminuição da distensibilidade
dp	Desvio padrão
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, quarta edição
EDG	Escala de depressão geriátrica
ECG	Eletrocardiograma
Eos	Eosinofilia
EP	Erro padrão
ESSV	Extra sístole supraventricular
FA	Foco aórtico
FC	Frequência cardíaca

FR	Frequência respiratória
H	Hipertrofia
HBAE	Hemibloqueio anterior esquerdo
HVE	Hipertrofia ventrículo esquerdo
HS	Hipertrofia septal
Inf	Inferior
IR	Irregularmente ativo
IMC	Índice de massa corporal
Irpm	Impulsos respiratórios por minuto
ISbep	Isquemia subepicárdica
ISen	Isquemia subendocárdica
Isq	Isquêmica
Kg	Kilograma
M	Metros
M ²	Metros ao quadrado
MBF	Área espectral absoluta da banda de muito baixa frequência (<i>very low frequency</i>)
MEEM	Mini exame do estado mental
N	Normal
O	Obesidade
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PVM	Prolapso de válvula mitral
RAo	Refluxo aórtico
RICI	Retardo inespecífico da condução intraventricular
RDVE	Redução da distensibilidade do ventrículo esquerdo
RM	Refluxo mitral
SAE	Sobrecarga átrio esquerdo
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático

SP	Sobrepeso
SS	Sopro sistólico
TG	Triglicerídeo
T isq subend	T isquêmica subendocárdica
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas	
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Doença de Alzheimer.....	16
1.1.1 Envelhecimento e cognição	17
1.1.2 Diagnóstico da doença de Alzheimer	19
1.1.3 Testes de avaliação cognitiva.....	23
1.2. Função autonômica cardíaca.....	28
1.2.1 Controle central da função autonômica cardíaca.....	29
1.2.2 Variabilidade da frequência cardíaca.....	32
1.2.3 Função autonômica cardíaca e envelhecimento.....	35
1.3 Justificativa do Estudo	37
2. OBJETIVOS.....	40
2.1. Geral.....	41
2.2. Específicos.....	41
3. INDIVÍDUOS E MÉTODOS.....	42
3.1. Amostra estudada.....	43
3.2. Protocolo experimental.....	61
3.3. Análise estatística.....	73
4. RESULTADOS	75
5. DISCUSSÃO	108
6. CONCLUSÕES.....	128
Referências bibliográficas	133
ANEXOS.....	155

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer

Um tema de crescente interesse, devido ao seu significado epidemiológico e a implicações em saúde pública, é o envelhecimento populacional. A proporção de indivíduos que atingem idade acima de 60 anos aumenta progressivamente, e as doenças cujo principal fator de risco é o próprio envelhecimento, como a doença de Alzheimer (DA), tendem a crescer exponencialmente com o passar dos anos e a assumir dimensões epidêmicas.

Estudo brasileiro realizado na cidade de Catanduva (São Paulo) mostrou uma prevalência de demência em idosos residentes na comunidade de 7,1%, sendo o diagnóstico da doença de Alzheimer o mais frequente, presente em 55,1% dos casos, seguido do diagnóstico de demência mista (doença de Alzheimer associada à doença cerebrovascular) em 14,4% dos casos e demência vascular em 9,3% dos casos (HERRERA e cols, 2002). Uma nova avaliação realizada nessa mesma cidade, 3,5 anos após esse primeiro levantamento epidemiológico, mostrou uma taxa de incidência de 13,8% de todos os casos de demência e de 7,7% de doença de Alzheimer por 1000 pessoas-ano para indivíduos acima de 65 anos. A incidência de demência quase dobrou de valor a cada incremento de 5 anos na idade (NITRINI e cols, 2004). Essas taxas de prevalência e incidência de demência encontradas no Brasil são semelhantes às encontradas em outros estudos em países ocidentais (JORM & JOLLEY, 1998; FRATIGLIONI e cols, 1999). No Japão, a demência vascular e a demência mista parecem apresentar uma prevalência mais elevada que nos países ocidentais, algumas vezes ultrapassando a prevalência de doença de Alzheimer (WHITE e cols, 1996; AMPIL e cols, 2005). Essas diferenças encontradas na prevalência dos tipos nosológicos de demência, em parte, devem-se a problemas metodológicos de classificação e ao fato do diagnóstico de certeza da doença de Alzheimer ser baseado em dados histopatológicos, de acordo com o *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* and the *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA* (MCKHANN cols, 1984).

Em virtude da doença de Alzheimer ser uma doença evolutiva, extremamente incapacitante e com medidas terapêuticas dispendiosas que ainda não conseguem reverter o processo, mas apenas retardar sua evolução em alguns indivíduos por tempo limitado, torna-se imperioso que novos estudos sejam feitos no sentido de compreender melhor essa doença em todos os seus aspectos.

1.1.1 Envelhecimento e Cognição

À medida que envelhecemos, ocorrem algumas alterações em diferentes áreas da cognição e do comportamento, sendo esperadas primeiro, alterações em tarefas visuoespaciais e visuoconstrutivas, e posteriormente, em tarefas verbais. (ÁVILA & MIOTTO, 2003). Muitas pesquisas têm se voltado para as alterações cognitivas típicas do envelhecimento, possibilitando um diagnóstico diferencial precoce entre envelhecimento normal e doenças neurodegenerativas.

Atualmente, existem teorias para explicar o mecanismo de determinadas alterações, entre elas, as teorias relativas ao funcionamento do córtex frontal, responsável pelas funções executivas. As funções executivas referem-se à capacidade de planejamento, seqüenciamento e execução de atividades cognitivas, além de automonitoramento (MIOTTO, 1994). Incluem como processos principais o planejamento, organização, criação de estratégias, sequenciamento, memória operativa, abstração e percepção de si mesmo (*insight*).

O lobo frontal exerce papel importante para as funções executivas, mas não exclusivamente, pois sistemas não-frontais do cérebro contribuem para o controle das funções executivas, bem como existem funções do córtex pré-frontal que estão fora do controle das funções executivas (PUCKETT & LAWSON, 1989).

Evidências neuropsicológicas, neuroanatômicas e radiológicas apontam que o lobo frontal é a primeira região do cérebro afetada pelo envelhecimento (ÁVILA & MIOTTO, 2003). Alterações nas regiões frontais também causam dificuldades em realizar atividades que exigem atenção seletiva. Testes de evocação, como listas de palavras, também avaliam as funções executivas. (ÁVILA & MIOTTO, 2003).

Segundo Lezak e cols (2004), a capacidade de raciocínio sobre material familiar não se altera com a idade, exceto por um leve declínio na resolução de problemas matemáticos, principalmente os que requerem distinção entre informações relevantes e irrelevantes.

As capacidades de abstração e formação de conceitos decaem durante o envelhecimento, pois os idosos tendem a pensar de maneira mais concreta, principalmente após os 70 anos. No entanto, a flexibilidade mental e a formação de conceitos só tendem a sofrer alguma alteração após os 80 anos (ÁVILA & MIOTTO, 2003).

Pesquisas envolvendo pacientes com doença de Alzheimer e o Teste de Stroop (*Stroop Color-Word Test*) (STROOP, 1935) evidenciaram dificuldades sutis de atenção, mesmo em quadros muito iniciais da doença (PERRY & HODGES, 1999). Uma lentificação

pronunciada nesse teste ocorre em pacientes com demência leve a moderada (BONDI e cols, 2002; FISCHER e cols, 1990).

Os testes denominados *Trails A* e *B* são utilizados na avaliação da capacidade de flexibilidade mental, habilidades visuo-motoras, destreza motora e memória operacional (LEZAK, 2004). Déficits nesse teste são vistos em pacientes com doença de Alzheimer após surgimento de prejuízos na memória episódica e antes de prejuízos em atividades visuoespaciais e de linguagem (GRADY e cols, 1988). Esse teste apresenta diferença de desempenho de acordo com a idade. Corey-Bloom e cols (1996) avaliando 243 idosos normais divididos em dois grupos, um com idade entre 65 e 84 anos e o outro acima de 84 anos, observaram que os mais idosos apresentaram desempenho inferior tanto na parte A, quanto na B. Esse estudo, também demonstrou pior desempenho do grupo mais velho no desenho do relógio, o qual avalia planejamento e organização (MAGILA & CARAMELLI, 2000). Os resultados desses estudos apontam para a relevância da investigação das alterações de funções executivas no diagnóstico diferencial entre envelhecimento normal e doença de Alzheimer, já que muitas dessas alterações não fazem parte do curso natural do envelhecimento. Alterações de funções executivas aparecem cedo no curso da doença de Alzheimer, muitas vezes antes de déficits de linguagem e visuoespaciais, e causam queda no desempenho de atividades da vida diária (ÁVILA & MIOTTO, 2003).

Os testes *Digit Span* e *Digit Symbol*, ambos subtestes do WIS-A (*Wechsler Intelligence Scale- Adult*) (WECHSLER, 1981) são sensíveis para detecção de lesão cerebral, particularmente demência, sendo um dos primeiros testes a cair na pontuação e declina, rapidamente, com a progressão da doença. O teste *Digit Span* avalia recordação e repetição imediata, percepção auditiva a estímulos simples, memória operacional, processamento seqüencial, memória de curto prazo e verbalização. O *Digit Symbol* testa a capacidade psicomotora, atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuo-motora (LEZAK, 2004).

Testes como a fluência verbal, teste de *Stroop* e o *Trail B* avaliam funções executivas mesmo em pacientes agitados e desinibidos (ÁVILA & MIOTTO, 2003).

O teste de controle mental, subteste da bateria de avaliação neuropsicológica WMS-R (*Wechsler Memory Scale-revised*) (WECHSLER, 1987), também avalia funções frontais. É composto por três itens: o primeiro, uma contagem regressiva de vinte até um; o segundo, consiste em falar o alfabeto em 30 segundos; e o terceiro, em contar de três em três, começando por um e terminando em quarenta. Esse teste avalia memória operacional,

raciocínio lógico simples, atenção e evocação.

Outro teste importante, na avaliação do lobo frontal, consiste no *Auditory-Verbal Learning Test* (AVLT) (REY, 1964). Este teste avalia motivação, atenção, concentração, percepção verbal, compreensão verbal, memória verbal imediata, capacidade de retenção em curto prazo, reconhecimento da memória verbal e habilidades de aprendizagem. Pacientes com lesão do lobo frontal pontuam menos que indivíduos sadios nesse teste (LEZAK, 2004).

Esse é um teste facilmente aplicável, que avalia a capacidade de aprendizagem e retenção, usando uma lista de 15 itens por seis vezes (lista A), e uma outra lista de 15 itens em uma apresentação única (lista B do Anexo), a qual é apresentada ao indivíduo após a quinta repetição da lista A. Existem, também, nesse teste, após a lista B de interferência, duas tentativas de recordação: uma imediata (teste AVLT coluna VII), outra de evocação tardia, na qual o indivíduo é solicitado a citar as palavras que lembra da lista A, decorridos 30 minutos.

Durante esse teste é anotado o número de acertos, número de erros de repetição (repetir a mesma palavra mais de uma vez) e o número de erros de intrusão (acrescentar uma palavra que não pertence à lista). Os erros de intrusão são freqüentes em pacientes com doença de Alzheimer, ao passo que nos idosos normais são raros (ÁVILA & MIOTTO, 2003). No início da doença de Alzheimer, apresentam pequeno número de recordação da lista A, logo na primeira tentativa, e conseguem menos que 6 palavras na quinta tentativa (LEZAK, 2004). Pacientes que fazem erros de intrusão tendem a ter dificuldade em manter a distinção entre informações vindas do exterior e suas associações, o que pode sugerir uma séria interrupção em atividades auto-monitoradas (LEZAK, 2004).

Na seqüência, aplica-se o teste de reconhecimento (*Recognition*), onde é mostrada outra lista, contendo todas as palavras da lista A e B, acrescidas de outras palavras com fonética semelhante. A seguir, é solicitado ao indivíduo que aponte as palavras da lista A.

1.1.2 Diagnóstico da doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma enfermidade que acomete o cérebro, caracterizada por demência progressiva, com incidência maior no idoso. As características anatomo-patológicas são: degeneração de células neuronais específicas, presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. O diagnóstico de certeza (padrão ouro) de doença de Alzheimer somente pode ser firmado baseado em dados histopatológicos obtidos por biópsia ou autópsia

(MCKHANN e cols, 1984). Conseqüentemente, durante a vida do paciente, sem a confirmação histopatológica, podemos somente fazer diagnóstico de “provável” ou “possível” doença de Alzheimer.

Em 1994 foi composto um comitê pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) com a intenção de estabelecer e descrever critérios clínicos para o diagnóstico da doença de Alzheimer, visando, principalmente, a protocolos de pesquisa e descrever procedimentos que poderiam ser úteis para avaliar e acompanhar a história natural da doença (MCKHANN e cols, 1984). Esses parâmetros foram revistos em 1999, baseado em evidências científicas, com relação a sua sensibilidade e especificidade, por um subcomitê da Academia Americana de Neurologia (*American Academy of Neurology*), sendo suas conclusões publicadas em 2001 (KNOPMAN e cols, 2001), algumas das quais serão descritas a seguir: (a) os critérios do DSMIII-R (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, terceira edição revisada) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987), muito semelhantes aos critérios pelo DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, quarta edição) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), têm alta fidedignidade e devem ser usados como rotina; (b) com o uso dos critérios clínicos padronizados pelo NINCDS-ADRDA e pelo DSM-IV, a consistência do diagnóstico entre a primeira visita e após um ano de seguimento é alta; (c) a concordância do diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, utilizando-se esses critérios, é moderada.

Em estudos que avaliaram a acurácia do diagnóstico clínico, utilizando-se o DSMIII-R ou DSM-IV e os critérios do NINCDS-ADRDA de “provável” doença de Alzheimer, associados à confirmação histopatológica como padrão-ouro, os dois critérios clínicos atingiram um grau de sensibilidade com a média em 81% (variando entre 49-100%), com uma especificidade média de 70% (variando entre 47-100%). O diagnóstico de possível doença de Alzheimer, atingiu uma sensibilidade média de 93% (variando entre 85 a 96%), com uma especificidade de 48% (variando entre 32 a 61%); (d) exame de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral) deve ser solicitado de rotina na avaliação inicial dos pacientes com demência (KNOPMAN e cols, 2001).

Utilizando-se esses critérios, podemos aumentar a precisão clínica do diagnóstico de doença de Alzheimer, com as limitações próprias da falta de conhecimento completo da doença. Segundo o DSM-IV, o elemento essencial para a definição de demência é a alteração na memória de curto e longo prazos, associada à alteração no pensamento abstrato, à alteração

no julgamento e a outros distúrbios de função cortical alta ou mudança de personalidade. O distúrbio deve ser grave o suficiente para interferir, significativamente, no trabalho, em atividades da vida diária e nos relacionamentos sociais. Esse diagnóstico não pode ser feito se esses sintomas ocorrem durante um quadro de confusão mental aguda (*delirium*).

A seguir, são apresentados os critérios para demência de Alzheimer do NINCDS-ADRDA *Work Group*, que juntamente com os critérios do DSM-IV, foram utilizados no presente trabalho.

Critério para síndrome demencial

Demência é o declínio da memória e de outras funções em comparação com o nível de funcionamento prévio, determinado pela história de declínio em realizar tarefas e anormalidades observadas por meio do exame clínico e avaliação neuropsicológica. O diagnóstico de demência não pode ser feito com alterações da consciência (exemplo: confusão mental aguda; sonolência ou coma) ou quando houver alterações clínicas que impeçam avaliação do estado mental. Demência é um diagnóstico baseado no comportamento e não pode ser determinado por tomografia computadorizada de crânio, eletroencefalografia ou outros testes laboratoriais, apesar de que os mesmos devem ser realizados por descartarem outras causas de demência (MCKHANN e cols, 1984).

Critérios para Doença de Alzheimer possível, provável e definitiva

O diagnóstico de provável doença de Alzheimer pode ser feito se houver uma história típica de início insidioso da demência e quando não houver outra doença sistêmica ou cerebral que possa justificar o déficit cognitivo. Entre as doenças que devem ser excluídas está o transtorno de humor bipolar, doença de Parkinson, demência multi-infarto, intoxicação por drogas, doença tireoideana, lues cerebral, hematoma subdural, hidrocefalia, doença de Huntington, tumores cerebrais, doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças crônicas.

O diagnóstico de doença de Alzheimer definida requer confirmação histopatológica.

O diagnóstico clínico de possível doença de Alzheimer pode ser feito na presença de outras doenças, baseado no julgamento clínico de que a doença de Alzheimer é a causa mais provável da demência progressiva. O diagnóstico de possível doença de Alzheimer, no lugar de provável doença de Alzheimer, pode ser usado se a apresentação ou curso é de alguma

forma atípica.

Os critérios para doença de Alzheimer pelo NINCDS-ADRDA são apresentados no quadro I.

<p>I- Critério para o diagnóstico clínico de PROVÁVEL doença de Alzheimer INCLUI:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) demência estabelecida por exame clínico e documentada pelo Mini Exame do Estado Mental, escala de demência de Blessed ou outro exame similar, e confirmado por testes neurológicos; (b) déficit em duas ou mais áreas cognitivas; (c) piora progressiva da memória e de outra função cognitiva; (d) ausência de distúrbio de consciência; (e) início entre 40 e 90 anos, mais freqüente após 65 anos; (f) ausência de qualquer desordem sistêmica ou outro tipo de doença cerebral, que por si só poderia justificar a diminuição progressiva de memória e cognição.
<p>II – DÃO SUPORTE ao diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) progressiva deterioração de funções cognitivas específicas como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e da percepção(agnosia); (b) dificuldade nas atividades de vida diária e alteração de padrões de comportamento; (c) histórico familiar de doença semelhante, particularmente se for confirmado neuropatologicamente; (d) resultados laboratoriais de: <ul style="list-style-type: none"> d.1 punção lombar normal ; d.2 resultado normal ou com alterações inespecíficas no EEG, como aumento de atividade lenta; d.3 evidente atrofia cerebral na tomografia computadorizada de crânio, com documentação progressiva por observação seriada.
<p>III - Outros ASPECTOS CONSISTENTES com o diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer, depois da exclusão de outras causas de demência que não a doença de Alzheimer INCLUEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) progressão “em rampa”; (b) associação com sintomas de depressão, insônia, incontinência, delírios, ilusões, alucinações, explosões catastróficas verbais, emocionais ou físicas, distúrbios sexuais e perda de peso; (c) outras alterações neurológicas em alguns pacientes, especialmente os com doenças mais avançadas, incluindo sinais motores como aumento do tônus muscular, mioclonus ou alteração da marcha; (d) crises convulsivas na fase avançada da doença; (e) tomografia computadorizada cerebral normal para a idade.
<p>IV - Fatores que tornam o diagnóstico de PROVÁVEL doença de Alzheimer INCERTO ou NÃO PROVÁVEL INCLUEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) início súbito; (b) alterações neurológicas focais como hemiparesia, perda sensorial, deficiência de campo visual e falta de coordenação motora precocemente no curso da doença; (c) convulsões ou alterações da marcha no início ou nos estágios iniciais da doença;
<p>V - Diagnóstico clínico de POSSÍVEL doença de Alzheimer:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) pode ser feito com base na síndrome demencial, na ausência de outra alteração neurológica, psiquiátrica ou sistêmica suficiente para causar a demência, e na presença de variação no início, apresentação ou curso clínico; (b) pode ser feito na presença de uma segunda doença sistêmica ou neurológica suficiente para produzir demência, a qual não é considerada como a causa da demência; (c) deve ser usado em estudos de pesquisa quando um único e gradualmente progressivo déficit cognitivo grave for determinado, na ausência de outras causas identificadas.
<p>VI - Critérios para diagnóstico DEFINITIVO da doença de Alzheimer:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) critério clínico para provável doença de Alzheimer; (b) evidência histopatológica obtida por biópsia/autópsia

Quadro I: Critérios para o diagnóstico clínico da doença de Alzheimer segundo NINCDS-ADRDA (MCKHANN e cols, 1984).

1.1.3. Testes de avaliação cognitiva

1.1.3.1 Teste do CAMDEX/ CAMCOG

Um instrumento de avaliação cognitiva que tem sido progressivamente utilizado em pesquisas clínicas tem sido o “CAMDEX” (*The Cambridge examination for mental disorders of the elderly*, 1988) (CHEN e cols, 1985; ROTH e cols, 1986). Ele se originou de uma série de trabalhos sobre demência, na Universidade de Cambridge, em 1978, e teve como principais objetivos:

- a) melhorar a acurácia do diagnóstico dos transtornos mentais em idosos, com ênfase especial nas demências;
- b) padronizar o exame clínico de pacientes idosos com transtornos mentais;
- c) desenvolver métodos mais eficazes de avaliação quantitativa de demência.

A parte cognitiva do “CAMDEX” consiste de um questionário estruturado, denominado “CAMCOG” o qual inclui os itens do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) de Folstein e cols (1975). Ele é composto de 67 itens agrupados em 8 subescalas: orientação (temporal e espacial); linguagem (7 itens de compreensão, 6 de nomeação, 1 de fluência na categoria animais e 4 definições de palavras); memória (recente, reconhecimento da figura de 6 objetos, nome e endereço e 10 itens de informações do teste WIS-A, como por exemplo: “Quando acabou a primeira guerra mundial?”); atenção (contar em ordem decrescente de 20 até 1 e subtrair 7 de 100 por 5 vezes sucessivas); praxia (copiar figuras geométricas e obedecer comandos); cálculo; pensamento abstrato (similaridade entre pares de itens) e percepção (reconhecimento de objetos fotografados em ângulos diferentes do habitual). Esse instrumento foi traduzido e adaptado para o português pelo Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (BOTTINO e cols, 1999), com autorização da *Cambridge University Press*, versão utilizada nesse trabalho (ANEXO A).

Como outros testes mentais, o CAMCOG é influenciado pela idade e nível de instrução, e até o momento não existem normas para estratificação para idade e nível educacional. Alguns investigadores sugerem fórmulas baseadas em análise regressiva (LEZAK, 2004).

Oito itens avaliados não contribuem para o total de pontos, mas são incluídos para permitir o cálculo do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (cinco itens) ou melhorar a informação qualitativa (três itens). A pontuação máxima do CAMCOG é de 107 pontos. O

ponto de corte originalmente recomendado para demência foi de 80 pontos. Esse ponto de corte apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 96%, em um estudo que envolveu pacientes internos e externos em um Centro Geriátrico e Psiquiátrico (ROTH e cols, 1986).

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM)- (ANEXO B), inserido dentro do CAMCOG, é composto por diversas questões agrupadas em sete categorias: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos) registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade visuoespacial (1 ponto). A pontuação do Mini Exame do Estado Mental pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala é de uso simples e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos, inclusive por profissionais não-médicos (ALMEIDA, 1998). Constitui-se em uma escala de rastreamento cognitivo com boa correlação com a evolução do processo demencial, desde que levado em conta o grau de instrução do indivíduo para o ajuste dos pontos de corte (BERTOLUCCI e cols, 1994; ALMEIDA, 1998; LAKS e cols, 2003).

Segundo Bertolucci e cols (1994), os níveis de sensibilidade e especificidade para os valores de corte encontrados foram os seguintes:

- (a) analfabetos: escore de corte de 13, com sensibilidade de 82,40% e especificidade de 97,50%;
- (b) indivíduos com baixa (1 a 4 anos) e média escolaridade (4 a 8 anos incompletos): escore de corte de 18 (sensibilidade de 75,60% e especificidade de 96,60%);
- (c) indivíduos com alta escolaridade (acima de 8 anos): escore de corte de 26 (sensibilidade de 80% e especificidade de 95,60%);

1.1.3.2 Katz – Escala de avaliação atividades de vida diária

As escalas que avaliam a capacidade de realizar atividades de vida diária, como por exemplo higiene, vestimenta, capacidade de se alimentar sem ajuda e atividades instrumentais (exemplo: utilizar um telefone), devem ser levadas em conta no diagnóstico e no critério de gravidade das demências, uma vez que a perda dessas habilidades causa um aumento do risco de institucionalização (AD2000 COLLABORATIVE GROUP, 2004). Um exemplo é a escala de KATZ (KATZ e cols, 1963), que foi utilizada no presente estudo (ANEXO C).

1.1.3.3 CDR (“Clinical Dementia Rating”) – Escala de avaliação da gravidade da demência

A escala de avaliação da gravidade da demência, *The Washington University Clinical Dementia Rating* (CDR) (HUGHES e cols, 1982), vem sendo amplamente usada em estudos longitudinais para estagiar a gravidade da doença de Alzheimer. A escala CDR é derivada de um questionário semi-estruturado com o paciente e um informante apropriado e quantifica a alteração em cada uma das seis categorias cognitivas (memória, orientação, julgamento, capacidade de resolver problemas, tarefas comunitárias, domiciliares e cuidado pessoal) em uma escala de 5 pontos. A memória é considerada a categoria principal, e as outras, secundárias. Se CDR = 0, significa ausência de demência, CDR = 0,5; 1; 2; ou 3, indicam, respectivamente, demência questionável, leve, moderada ou grave. A vantagem dessa escala é que ela é baseada em dados clínicos e relativamente independentes de testes psicométricos. As seis categorias usadas para classificar a gravidade da demência estão diretamente ligadas à validade dos critérios diagnósticos clínicos para doença de Alzheimer (MORRIS, 1993). Tem grande reprodutibilidade tanto entre o pessoal médico (BURKE e cols, 1988) como não-médico, da área de saúde (MCCULLA e cols, 1989) (ANEXO D).

1.1.3.4 Escala de Isquemia de Hachinski

O Escore de Isquemia de Hachinski (HACHINSKI e cols, 1975) procura quantificar a probabilidade da etiologia do quadro demencial ser de origem degenerativa ou vascular, por meio da presença de alguns sinais e sintomas (confusão noturna, sintomas sinais neurológicos focais, labilidade emocional etc), bem como a presença ou evolução de algumas entidades patológicas (hipertensão arterial, arteriosclerose, deterioração em degraus etc). Um escore de 4 ou menos sugere que o quadro demencial é predominantemente degenerativo, sendo pouco provável a etiologia vascular. Quando igual ou superior a 8, a etiologia vascular ou uma forma mista com elevada contribuição vascular é mais provável (ANEXO E).

Um resumo com as características dos testes e escalas de avaliação cognitiva utilizadas no presente trabalho encontra-se nos Quadros II e III.

Testes	Máximo (pontos ou segundos)	Avaliações	Observações
MEEM (Folstein e cols,1975)	30 pontos	Concentra-se em aspectos cognitivos das funções mentais, fortemente correlacionados com o nível de escolaridade.	Estudos indicam diversos pontos-de-corte. O adotado nesse trabalho foi o de Bertolucci e cols (1994): Idosos com média escolaridade (4 a 8 anos incompletos): ponto-de-corte de 18; indivíduos com alta escolaridade (acima de 8 anos): ponto-de-corte de 26.
CAMCOG (Cambridge University Press, 1988)	107 pontos	Mais efetivo em distinguir pacientes com forma leve a moderada de demência.	Ponto-de-corte 80. CAMCOG: parte cognitiva do CAMDEX: <i>The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly</i> ;
Testes de <i>Stroop</i> (Stroop,1935)	-	Medida da capacidade de concentração. Uma lentificação na execução do teste, quando presente, indica dificuldade de manter atenção.	Pontuação pode ser feita por tempo; número de erros; ambos ou o número de itens lidos em dado tempo. No presente trabalho utilizou-se a comparação entre o tempo de realização de 50% de cada parte do teste, com o tempo total do teste. Tempo máximo limite permitido para execução do teste é de 5 minutos (Lezak, 2004).
<i>Digit Span</i> Subteste do WIS-A (<i>Wechsler Intelligence Scale – Adult</i>) (Wechsler, 1981)	24 pontos	Dígitos em ordem direta e dígitos em ordem inversa. Avalia recordação e repetição imediata, percepção auditiva a estímulos simples, memória operacional, processamento seqüencial, memória de curto prazo e verbalização.	Dígitos em ordem direta, se <4 pontos indica déficit. Normais pontuam de 6±1 dígitos (Lezak,2004). Foram excluídos do grupo de idosos sadios os que tiveram pontuação <5. Dígitos em ordem inversa, a pontuação é de um dígito apenas a menos que na ordem direta (Lezak,2004). Foram excluídos do grupo de idosos sadios os que tiveram pontuação <4.
<i>Digit Symbol</i> Subteste do WIS-A (<i>Wechsler Intelligence Scale – Adult</i>) (Wechsler, 1981)	90 segundos (No presente trabalho)	Teste de capacidade psicomotora; atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuo-motora.	Tempo limite de aplicação de 90 segundos Teste sensível para lesão cerebral, particularmente demência, sendo um dos primeiros testes a cair a pontuação e declina rapidamente com a progressão da doença. No presente trabalho foi excluído do grupo de idosos sadios pontuação ≤ 42 pontos. (Lezak, 2004)
Controle mental Subteste da WMS-R <i>Wechsler Memory Scale-revised</i> (Wechsler, 1987)	6 pontos	Avalia memória operacional, raciocínio lógico simples, atenção e evocação.	Teste composto por três itens: 1- contagem regressiva de 20 até 1; 2- falar o alfabeto em 30 segundos; 3- contar de 3 em 3, começando por um e terminando em 40.
<i>Trail Making</i> (parte A e B) Parte da <i>Army Individual Test Battery</i> (1994), atualmente de domínio público (Lezak,2004).	-	Teste de habilidades visuo-motoras, atenção e flexibilidade cognitiva.	Tempo máximo de execução de 4 minutos. Tanto parte A como B são sensíveis ao declínio cognitivo na demência (Greenlief e cols, 1985). Nesse trabalho, voluntário do grupo de idosos sadios que apresentou mais que um erro em qualquer uma das partes, foi excluído devido a maior probabilidade de lesão frontal (Stuss e cols, 2001).
<i>Auditory-Verbal Learning Test</i> (AVLT) (Rey, 1964)	-	Teste mede a motivação, atenção e cooperação do paciente.	No presente trabalho, indivíduos do grupo de idosos sadios com pontuação < 12, após a coluna VI (distrator) foram excluídos. Pacientes com lesão do lobo frontal pontuam menos que indivíduos controle (Lezak,2004).

Quadro II : Quadro resumo das características e pontuação dos testes de avaliação cognitiva utilizados no presente trabalho.

Escalas	Graduações	Avaliações	Observações
CDR “The Washington University Clinical Dementia Rating“(HUGHES e cols, 1982)	0= sem demência 0,5= demência questionável 1= demência leve 2= demência moderada 3= demência grave	Avalia a gravidade da demência	Baseada em dados clínicos e relativamente independentes de testes psicométricos, em que a memória é considerada a categoria principal.
Katz (KATZ e cols, 1963)	Pontuação máxima de 18 pontos	Avalia a capacidade de realizar as atividades de vida diária (exemplo: banho, higiene pessoal, continência, vestimenta, capacidade de se alimentar sem ajuda, transferência)	Independente : pontuação igual a 18. À medida que diminui a pontuação, aumenta o grau de dependência.
Escala de Isquemia de Hachinski (HACHINSKI e cols,1975)	Pontuação de 0 a 15	Avalia a probabilidade do quadro demencial ter origem vascular	Pontuação ≤ 4 sugere que o quadro demencial é predominantemente degenerativo, sendo pouco provável a etiologia vascular. Pontuação ≥ 8 sugere etiologia vascular ou uma forma mista, na qual uma elevada contribuição vascular é mais provável.
EDG Escala de depressão geriátrica forma reduzida (15 itens) (YESAVAGE e cols, 1983)	Pontuação de 0 a 15	Escala de rastreio de quadros depressivos em idosos	Resultados até 5 = normal; 6-10 sugere depressão leve ou moderada; superiores a 10 são compatíveis com depressão grave.

Quadro III : Quadro resumo das características e pontuação das escalas utilizados no presente trabalho.

1.2 Função Autônoma Cardíaca

O fato do ritmo fisiológico cardíaco não ser regular foi observado há vários anos, porém, apenas há cerca de duas décadas, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca vem ganhando dimensões de aplicabilidade clínica.

O sistema cardiovascular apresenta um controle fino e rigoroso de sua função por meio de vários sistemas de integração das variáveis hemodinâmicas que atuam a curto, médio e longo prazo, mas o sistema integrador responsável pelo ajuste rápido e fino das flutuações periódicas na frequência cardíaca é o sistema nervoso autônomo (MASON, 1968).

Antigamente, pensava-se que o sistema nervoso autônomo apresentava condições antagonicas de funcionalidade, isto é, condições que aumentavam a atividade simpática, levavam a diminuição do tônus vagal e vice-versa (WESSELING e cols, 1985). Todavia, estudos de eletrofisiologia, indicaram tanto uma organização recíproca quanto não-recíproca (PAGANI e cols, 1986).

No indivíduo não-bloqueado e com o sistema nervoso autônomo intacto, a frequência cardíaca representa o efeito somatório do parassimpático (vago), que diminui a frequência cardíaca e do simpático, que acelera (balanço simpatovagal). Esse balanço parece ter importância não só em condições fisiológicas como em condições patológicas. A análise espectral da variabilidade do intervalo R-R do eletrocardiograma, provavelmente, reflete esse balanço e a razão entre as áreas de baixa e alta frequência (BF/ AF) parece ser marcador de mudanças no balanço simpatovagal (PAGANI e cols, 1986).

Em condições de repouso, as duas divisões autonômicas estão ativas tonicamente com efeitos vagais dominantes (LEVY & MARTIN, 1979).

O sistema nervoso autônomo consiste de uma via aferente somática, um complexo sistema integrador localizado no cérebro e medula espinhal, e de dois sistemas eferentes distintos: o sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP)(THOMSON & MELSON, 1968; MASON, 1968, HENRICH, 1982; NATHELSON, 1985). As fibras aferentes estabelecem conexões, principalmente, junto aos segmentos medulares espinhais, tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo e córtex cerebral. A via eferente simpática é constituída por fibras oriundas, principalmente, dos centros cárdio-excitatórios do tronco cerebral, que deixam a medula espinhal cervical baixa e torácica alta, como fibras pré-ganglionares colinérgicas nicotínicas que vão formar sinapses nos gânglios estrelados e em outros gânglios cérvico-torácicos. Desses gânglios, emergem fibras pós-

ganglionares noradrenérgicas que se distribuem difusamente nas diversas estruturas cardíacas. As inervações simpática e parassimpática cardíacas não se distribuem uniformemente ou equitativamente, variando em densidade e predominância, segundo a estrutura inervada. O nó sinusal e o nó atrioventricular, bem como o miocárdio atrial são equilibradamente influenciados por ambas as divisões autonômicas, enquanto o sistema de condução intraventricular, o miocárdio ventricular e os vasos coronarianos são inervados, predominantemente, pela divisão simpática. As atividades simpática e parassimpática são permanentemente exercidas sobre o coração, de forma tônica e fásica. A influência tônica resulta em um balanço vago-simpático basal, relativamente constante, ora com predominância da atividade parassimpática (vagotonia), ora simpática (simpaticotonia), ou com equilíbrio de ambas (anfotonia). A atividade simpática é facilitadora, expressando-se por aumento da frequência cardíaca, diminuição do tempo de condução atrioventricular, aumento da contratilidade e da hiperexcitabilidade do tecido excito-condutor e das fibras miocárdicas, exercendo, conseqüentemente, uma ação pró-arritmogênica. Ao contrário, a atividade parassimpática ou vagal, exerce efeitos inibidores ou depressores, conferindo relativa estabilidade eletrofisiológica ao coração, constituindo-se em fatores anti-arritmogênicos. Assim, o adequado equilíbrio vago-simpático é fundamental para estabilidade elétrica do coração (JUNQUEIRA JÚNIOR, 1998).

1.2.1 Controle Central da Função Autonômica Cardíaca

Embora o sistema nervoso autonômico fosse inicialmente considerado um sistema basicamente eferente que inerva os tecidos viscerais do organismo, foi visto que, também, possui fibras aferentes que promovem uma retro-alimentação ao cérebro (HUGDAHL, 1996). Sendo assim, a análise espectral do intervalo R-R do eletrocardiograma é um índice indireto do balanço simpátovagal (PAGANI e cols, 1997; GOLDBERGER, 1999), o qual fornece uma janela única para explorar as mudanças dinâmicas da atividade regulatória central rítmica (NATHELSON, 1985).

As análises espectrais das flutuações de curto prazo que afetam a frequência cardíaca (intervalo R-R do eletrocardiograma) e a pressão arterial fornecem índices da regulação neural, em particular o balanço da modulação cardíaca entre o simpático e o parassimpático (MONTANO e cols 1994; PAGANI e cols 1997). A complexidade da integração e da modulação dos estímulos realizadas em nível cerebral é grande. Os centros neurais finais

comuns, que controlam as funções do sistema cardiovascular, são representados por fibras que interconectam áreas do tronco cerebral, além de também fazerem sinapse com neurônios hipotalâmicos e corticais (NATHELSON, 1985).

Os componentes centrais do sistema nervoso autonômico incluem ligações entre nervos aferentes e eferentes e centros supra segmentares no tronco cerebral, hipotálamo, cerebelo e hemisférios cerebrais. Esses componentes centrais parecem modificar, integrar e modular os reflexos segmentares. Uma característica específica do sistema nervoso autônomo é que as fibras eferentes que deixam o sistema nervoso central terminam em gânglios autonômicos e não nos órgãos-alvo. A partir desses gânglios saem fibras que vão até os órgãos-alvo, fazendo-se, assim, necessários dois neurônios: o pré e o pós-gânglionar (HENRICH, 1982; NATHELSON, 1985).

A origem central dos estímulos simpáticos foi definida por Dittmar e Owsjannikow em 1870. O tronco cerebral bem como os nervos espinhais, que governam as descargas simpáticas, são capazes de gerar ritmo (GEBBER, 1980).

Cooley e cols (1998) observaram em dois pacientes durante suporte circulatório total, que a oscilação de baixa frequência espectral do intervalo R-R do eletrocardiograma ocorre na ausência da oscilação de baixa frequência espectral na pressão arterial, sugerindo que essa oscilação tenha origem central.

Distintos componentes de alta frequência espectral (AF) e baixa frequência espectral (BF) também foram detectados em uma variabilidade de descarga nos neurônios do tronco cerebral, envolvidos na regulação da função cardiovascular (MONTANO e cols, 1996).

Porges (1995) acredita que o sistema parassimpático apresenta-se mais diversificado que o sistema nervoso simpático, chegando a sugerir que existem duas divisões do sistema parassimpático: uma originada no núcleo motor dorsal, associada à regulação reflexa das funções viscerais e outra porção originada no núcleo ambiguus, porção medular do cérebro associado aos processos cognitivos, incluindo atenção e orientação às mudanças do ambiente.

Quando observamos as conseqüências de lesões que ocorrem espontaneamente em seres humanos, podemos verificar regiões cerebrais prevalentes no controle periférico do sistema nervoso autonômico:

a) As principais ações reflexas do sistema somático e autônomo são dependentes da medula oblonga. Tanto a resposta pressora como a depressora podem ser provocadas por estimulação de várias áreas bulbares. A atividade do centro respiratório e dos reflexos respiratórios (mediados principalmente pela medula oblonga) afeta o sistema nervoso

- autonômico (MOUNTCASTLE, 1978);
- b) No mesencéfalo, os dois ramos clássicos do sistema nervoso autonômico são definidos por critérios com base em configurações anatômicas e estruturais e não funcionais (MOUNTCASTLE, 1978);
- c) Já o hipotálamo é considerado o centro da regulação do sistema nervoso autonômico. Ele é um integrador de funções somáticas, autonômicas e endócrinas. Após a remoção das estruturas cerebrais acima do hipotálamo, as funções autonômicas permanecem relativamente normais, apesar de faltar um refinamento do controle, uma melhora da eficácia (MOUNTCASTLE, 1978);
- d) O estímulo emocional intenso, mediado pelo sistema límbico, é capaz de provocar resposta neuroendócrina tanto por meio do sistema medula-adrenal como pituitária-cortisol. O sistema límbico tem íntima associação anatômica e funcional com o hipotálamo. O sistema consiste do córtex límbico (áreas orbitofrontais, giro cíngulo, giro hipocampal e área piriforme) e das estruturas com as quais ele tem conexões primárias: a área pré-óptica, área septal, complexo amidalóide e áreas adjacentes. A estimulação do complexo amidalóide produz uma mistura de reações de tipo parassimpático e simpático, de secreções hormonais (gonodotrofinas e corticotrofinas) e de respostas respiratórias. Há relatos de modificações da pressão arterial, da frequência cardíaca, motilidade e secreções gastrintestinais, defecação e micção, dilatação e constrição pupilar e piloereção provocada por estimulação dessa estrutura. A estimulação da área septal afeta a pressão arterial e produz uma “sensação de recompensa”. Lesão dessa área reduz a susceptibilidade ao medo e ansiedade. Admite-se que essas estruturas têm a capacidade de organizar os componentes autonômicos das reações comportamentais (MOUNTCASTLE, 1978).

O córtex cerebral, especificamente o neocórtex, contribui com o refinamento do controle das reações autonômicas, do mesmo modo que das somáticas.

Essas mesmas observações de indivíduos espontaneamente lesionados em certas áreas cerebrais mostram que existe lateralidade no controle do sistema cardiovascular. Os resultados de vários estudos são contraditórios, existindo controvérsia sobre qual hemisfério controlaria a atividade simpática e parassimpática. Alguns autores concluem que o sistema parassimpático tem lateralização predominante esquerda e o sistema simpático parece ter predominância de lateralização do lado direito do sistema nervoso central (HILZ e cols, 2001). Observa-se, também, lateralidade em relação à inervação cardíaca, tendo o sistema parassimpático ação predominante sobre o nó sinoatrial e o simpático atua, preferencialmente,

sobre o nó atrioventricular (NATHELSON, 1985).

Outro aspecto interessante do controle central do sistema nervoso autônomo é a sua relação com a atenção. Um estudo avaliando a relação entre função cognitiva (especificamente a atenção e orientação) e frequência cardíaca, sugere que um estado de atenção mantida (indivíduo engajado em uma atividade cognitiva) seria acompanhado por uma desaceleração cardíaca (VENABLES, 1991), sendo a origem dessa diminuição de frequência cardíaca provavelmente neurogênica, em função da velocidade da resposta (PORGES, 1995). Também estudos com bloqueios farmacológicos mostraram que a desaceleração rápida da frequência cardíaca, que ocorre em situações de atenção mantida, é mediada por neurotransmissores colinérgicos vagais, significando que a resposta cardíaca a esse estímulo é de fato um índice da regulação vagal (VENABLES, 1991).

1.2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A regulação neural cardiovascular é a resposta integrada a uma interação contínua de reflexos inibitórios e excitatórios. Em condições fisiológicas, existe uma interação desses reflexos com oscilações rítmicas hemodinâmicas, como as causadas pela atividade respiratória e vasomotora (PAGANI e cols, 1997).

As mudanças que ocorrem no balanço central excitatório–inibitório poderiam induzir mudanças recíprocas não só na média da atividade nervosa central simpática e parassimpática, mas também no balanço entre os ritmos de baixa e alta frequência espectrais que podem ser observados na periferia.

Segundo Swynghedauw e cols (1996), a oscilação da frequência cardíaca tem origens diferentes, sendo:

- a) resultado de muitas influências nos centros simpáticos e parassimpático que se originam no sistema nervoso central, incluindo emoções, estresse, antecipação de um exercício e vários reflexos, como por exemplo, o barorreflexo, a manobra de Valsalva, quimiorreceptores e receptores atriais;
- b) variações nos hormônios plasmáticos, incluindo as catecolaminas, angiotensina e termorregulação, responsáveis pelas oscilações de muito baixa frequência espectral;
- c) componente genético, em parte responsável por ritmos circadianos;
- d) dependente da atividade dos canais iônicos, responsáveis pela despolarização diastólica.

O ritmo circadiano também afeta a circulação, sendo seu efeito, mais bem

documentado, a queda de pressão arterial durante a noite (descenso noturno). O mecanismo envolvido parece ser múltiplo.

Mudanças periódicas ocorrem na frequência cardíaca em uma frequência espectral alta (AF) secundárias à respiração (arritmia respiratória sinusal) durante o dia e à noite. Também mudanças circadianas muito lentas são mediadas por influências neurais e hormonais (MOLGAARD e cols, 1991).

No contexto clínico, a caracterização da função autonômica cardíaca baseia-se, usualmente, na avaliação da variabilidade espontânea ou induzida da frequência cardíaca (ou do intervalo R-R do eletrocardiograma), a qual traduz as influências tônicas e fásicas das atividades simpática e parassimpática exercidas sobre o nó sinusal (JUNQUEIRA JÚNIOR, 1998). A análise da variabilidade da frequência cardíaca tem surgido como técnica prevalente para avaliar as influências autonômicas no coração (PAGANI e cols, 1997).

Os sinais da frequência cardíaca são obtidos a partir de traçado eletrocardiográfico contínuo e transmitidos a um computador diretamente *on-line*. Um sistema computadorizado mede os intervalos R-R do trecho escolhido e constrói uma curva representativa das oscilações desses intervalos, batimento a batimento. Em seguida, essa curva é decomposta em seus diversos componentes de frequência por meio da aplicação de equações matemáticas complexas, como o modelo autorregressivo e a transformação rápida de Fourier. Ao final do processo, obtém-se uma representação gráfica da variabilidade da frequência cardíaca, que pode ser avaliada nos domínios do tempo e da frequência por meio de distintos índices e de variáveis estatísticas paramétricas e não-paramétricas de primeira ordem, sendo denominados índices ou variáveis temporais. Também pode ser avaliada no domínio da frequência, com base em variáveis espectrais, as quais quantificam a distribuição absoluta e relativa das frequências espectrais que compõem o fenômeno ondulatório semi-periódico da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma (MALLIANI e cols, 1991; STEIN e cols, 1994).

A normatização para o uso desse método de investigação não-invasivo encontra-se regulado por recomendações internacionais (TASK FORCE, 1996). Podemos utilizar testes em que são feitas gravações de curto prazo (dois a cinco minutos) e testes em que a gravação é feita ao longo de 24 horas, denominada de gravações a longo prazo (TASK FORCE, 1996). Quando usamos gravações de curto prazo (registro de dois a cinco minutos), como neste trabalho, nem todos os índices podem ser avaliados, como por exemplo os índices no domínio do tempo, que medem as variações dos intervalos de 5 minutos ao longo do período de 24 horas (SDANN; SDNNIDX).

1 - Análise no domínio do tempo

Facilmente afetadas por artefatos e não consegue, claramente, distinguir entre os componentes simpático e parassimpático:

- a) baseados nas medidas entre os batimentos, esses índices são influenciados tanto pelos fatores de curto prazo como a respiração e fatores de longo prazo como o ritmo circadiano. Incluem os seguintes índices: SDNN: desvio-padrão (SD) de todos os intervalos R-R; SDANN: desvio-padrão da média de intervalos de 5 minutos ao longo de um período de 24h; SDNNIDX: média dos desvios-padrão dos intervalos entre batimentos a cada período de 5 minutos;
- b) baseados na comparação de comprimento de ciclos adjacentes, esses índices, predominantemente, refletem o tônus vagal e são quase independentes de tendências em longo prazo. Incluem: pNN50: a porcentagem de ciclos consecutivos, que são separados por mais de 50 milissegundos (ms); rMSSD: a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes no período de análise selecionado (ms).

2 - Análise no domínio da frequência (espectral):

Os componentes oscilatórios no sinal da variabilidade necessitam ser avaliados quanto ao seu número, frequência e amplitude, por vários algoritmos. Podem ser avaliados tanto pela transformação rápida de Fourier ou pela abordagem autoregressiva. A análise no domínio da frequência promove uma estimativa da variância total da variabilidade da frequência cardíaca por meio de oscilações periódicas do coração em várias frequências. Essa variância é expressa em ms^2 ou unidades normalizadas (0-100). É referida como potência espectral total em uma porção do total de frequências do espectro. Essa potência espectral pode ser classificada em bandas de diferentes frequências:

- a) alta frequência (AF): 0,15 a 0,4 Hz, sendo essa área mediada pelo parassimpático, refletindo variação respiratória;
- b) baixa frequência (BF): 0,04 a 0,15 Hz, modulado tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo sistema nervoso parassimpático e corresponde, principalmente, à atividade vasomotora, sendo fortemente afetado pela atividade baroreceptora;
- (c) muito baixa frequência (MBF): 0,0033 a 0,04 Hz, pode ser afetada pela renina-angiotensina e pelas mudanças termoregulatórias;
- (d) ultra baixa frequência (UBF): $1,15 \times 10^{-5}$ a 0,0033 Hz, afetado também pelo ritmo circadiano.

Nas gravações de curto prazo (registro de dois a cinco minutos), três componentes espectrais principais são distinguidos: área espectral de baixa frequência (BF); área espectral de alta frequência (AF); e área espectral de muito baixa frequência (MBF) (TASK FORCE, 1996). A explicação fisiológica da área espectral de muito baixa frequência é menos definida, sendo recomendado pela *Task Force* (1996), que em gravações de curto prazo, deve ser evitada a interpretação da mesma.

Pagani e cols (1986) sugerem que a razão entre as áreas espectrais de baixa frequência/ alta frequência é um índice do balanço simpátovagal. Uma diminuição na atividade do sistema nervoso autônomo simpático, secundário ao uso de beta-bloqueadores, é acompanhada de redução na razão entre as áreas de baixa frequência (BF)/e alta frequência (AF).

1.2.3 Função Autonômica Cardíaca e Envelhecimento

A frequência cardíaca em repouso apresenta um menor controle parassimpático com o envelhecimento (CRAFT & SCHWARTZ, 1995; BRODDE e cols, 1998; STRATTON e cols, 2003), e o aumento que ocorre na frequência cardíaca com o estímulo da mudança postural diminui com a idade (COLLINS e cols, 1980).

Em trabalhos experimentais, o envelhecimento reduz os efeitos da retirada do parassimpático sobre a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, pressão arterial média e o enchimento diastólico (STRATTON e cols, 2003). Os mecanismos subjacentes à redução do controle vagal cardíaco com o envelhecimento podem ocorrer em diferentes níveis. Em humanos, a densidade de receptores muscarínicos encontra-se reduzida. Há uma diminuição da função do receptor (BRODDE e cols, 1998) e pode haver uma liberação alterada da acetilcolina ocorrendo em resposta a um estímulo (POLLER e cols, 1997). Se o nível de acetilcolina muda com o aumento da idade, não está claro (OBERHAUSER e cols, 2001). O maior fator responsável é a redução associada na atividade parassimpática basal (STRATTON e cols, 2003).

Fukusaki e cols (2000) concluíram que o declínio na variabilidade da frequência cardíaca está, primariamente, relacionado ao envelhecimento por si mesmo e não por mudanças fisiológicas que possam ocorrer com o passar dos anos, como por exemplo a obesidade, mudanças de hábitos corporais etc. Os idosos possuem uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e uma menor alteração na variabilidade da

freqüência cardíaca após o uso da atropina (STRATTON e cols, 2003). Estudos investigando a variabilidade da freqüência cardíaca, tanto no domínio do tempo quanto no da freqüência mostraram o decréscimo da mesma (REARDON & MALIK, 1996) com o envelhecimento. Essa diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca tem sido atribuída a uma redução da atividade parassimpática e, possivelmente, a um declínio na atividade simpática (SHANNON e cols, 1987).

Com o envelhecimento, na ausência de doença, também foi observado um declínio do controle simpático do coração, manifestado por redução na freqüência cardíaca, na pressão arterial, fração de ejeção e respostas cardíacas à estimulação beta-adrenérgica, resultantes de redução do controle autonômico do coração (CHIPPS e cols, 1981; GRIBBIN e cols, 1971; O'BRIEN e cols, 1986; PFEIFER e cols, 1983; STEIN e cols, 1997).

A freqüência cardíaca apresenta uma queda não-linear com envelhecimento, mais acentuada após os 60 anos (ELMSTAHL e cols, 1992). Shannon e cols (1987) mostraram que o componente de baixa freqüência espectral na posição ortostática diminui até os 62 anos de idade. A freqüência cardíaca, na posição supina em repouso, é similar para todas as idades, enquanto a freqüência cardíaca, na posição ereta, diminui com a idade (SIMPSON & WICKS, 1988; CRAFT & SCHWARTZ, 1995). Apesar da mudança postural produzir significativo aumento tanto na freqüência cardíaca quanto na variabilidade barorreceptora, nos jovens e também nos idosos, esse aumento é maior nos indivíduos jovens (SIMPSON & WICKS, 1988).

O envelhecimento reduz não só o aumento da freqüência cardíaca mediado pelo sistema nervoso simpático, como também o aumento da freqüência cardíaca induzido pela atividade respiratória (PICCIRILLO e cols, 1998).

Apesar dos dois componentes do balanço simpato-vagal tenderem em diminuir com a idade (LIAO e cols, 1995; PICCIRILLO e cols, 1995, 1996), o componente simpático é mais sensível (PICCIRILLO e cols, 1995, 1996). A potência espectral total, as áreas espectrais de muito baixa freqüência, baixa freqüência e a de alta freqüência foram negativamente correlacionadas com a idade (JENSEN-URSTAD e cols, 1997; O'BRIEN e cols 1986; SCHWARTZ e cols 1991; ZIEGLER e cols 1992; LIAO e cols 1995; BIGGER JUNIOR e cols, 1995; PARATI e cols, 1997). Piccirillo e cols (1995) mostraram que a potência espectral total (expressão global da variabilidade da freqüência cardíaca) diminui consideravelmente após os 64 anos. Esses mesmos autores observaram que a banda de baixa freqüência espectral diminui com a idade tanto em condições basais como após o teste de inclinação (*tilt test*). A

razão entre as áreas espectrais de baixa frequência / e alta frequência, considerada a marca espectral da atividade simpática, parece deprimida após a sexta década de vida. Existe também uma queda na banda de alta frequência espectral, sugerindo um declínio similar na função parassimpática (PICCIRILLO e cols, 1995). Com relação ao domínio do tempo, os índices SDNN, rMSSD e pNN50 foram fortemente relacionados negativamente com a idade (JENSEN-URSTAD e cols, 1997). De todas as medidas da variabilidade da frequência cardíaca, a pNN50 exibe o mais precoce e rápido declínio (UMETANI e cols, 1998). Essa medida correlaciona-se com a alta frequência espectral, a qual parece refletir a atividade parassimpática.

Reardon & Malik (1996), incluindo em sua amostra indivíduos acima de 85 anos, encontraram uma significativa redução na variabilidade da frequência cardíaca, sem redução significativa na rMSSD. Apesar de haver uma função autonômica significativamente reduzida, Piccirillo e cols (1998), estudando indivíduos acima de 100 anos, mostraram que os centenários têm um índice espectral parassimpático significativamente mais alto quando comparado com indivíduos de 80-100 anos.

Em relação ao gênero, existem poucos trabalhos comparando o tônus cardíaco autonômico em homens e mulheres, sendo um fator de controvérsia na literatura. Alguns relatam uma maior variabilidade para as mulheres quando comparado aos homens (RYAN e cols, 1994; GOWAN e cols, 1995; HUIKURI e cols 1996). Outros relatam o inverso (BIGGER JUNIOR e cols, 1995; VAN HOOGENHUYZE e cols, 1991; RICH e cols, 1988; JENSEN-URSTAD e cols, 1997). Umetani (1998) observou que a variabilidade da frequência cardíaca foi significativamente menor nas mulheres em faixas etárias mais jovens, quando comparado com homens na mesma faixa etária. As diferenças de gênero decrescem, chegando a desaparecer, após os 30 anos para rMSSD e pNN50, e após os 50 anos para o SDNN, SDANN e SDNN. Após os 50 anos, as diferenças desaparecem para todos os índices (UMETANI e cols, 1998). Dados de Yamasaki e cols, 1996, mostram que homens, especialmente os mais jovens, apresentam função simpática pronunciada ao longo do dia e declina mais linearmente com o envelhecimento, ao passo que a função parassimpática é mais bem mantida em mulheres idosas que em homens idosos.

1.3 Justificativa do Estudo

A doença de Alzheimer é a causa de demência neurodegenerativa mais comum em idosos (HERRERA e cols, 2002).

Os estudos para a procura de bases neurológicas na doença de Alzheimer focaram-se ao longo dos anos, principalmente, na neurotransmissão central, especialmente no sistema colinérgico (DRACHMAN & LEAVITT, 1974; BOWEN, 1977; WHITEHOUSE e cols, 1981; BARTUS e cols, 1982; REINIKAINEN e cols, 1990; DUNNET & FIBIGER, 1993; CUMMINGS & KAUFER, 1996; GARCIA-ALLOZA e cols, 2006; HODGES, 2006; CONTESTABILE e cols, 2006; BALES e cols, 2006).

Como a acetilcolina é o principal neurotransmissor do ramo parassimpático do sistema nervoso autonômico, bem como da neurotransmissão simpática pré-ganglionar, é possível que o sistema nervoso autonômico esteja alterado na DA.

A doença de Alzheimer também afeta várias estruturas do sistema nervoso central (SNC) envolvidas no funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA) como o neocórtex e hipotálamo (SPARKS e cols, 1988); locus ceruleus (BONDAREFF e cols, 1982); formação límbica (MC DUFF & SUMI, 1985; NEWELL e cols, 1999; KRILL e cols, 2002); córtex insular (ROYAL e cols, 2006) e tronco cerebral (RÜB e cols, 2001).

Um maior entendimento do balanço simpátovagal na doença de Alzheimer, cujas possíveis alterações podem ser causa ou consequência dessa doença, pode ter implicações para o diagnóstico precoce e evolução do processo demencial, já que não há, até o momento, marcadores biológicos seguros.

As análises temporal e espectral da variabilidade da frequência cardíaca têm permitido a avaliação da atividade e interação dos dois braços do sistema nervoso autônomo sobre o coração, sob condições clínicas e experimentais (JUNQUEIRA JÚNIOR, 1996). A avaliação da função autonômica pela variabilidade do intervalo R-R do eletrocardiograma é um método não-invasivo, sem riscos, que pode vir a fornecer informações valiosas sobre a função autonômica cardíaca e ser útil para estratificar a população com doença de Alzheimer, em relação à sobrevida e à progressão dessa moléstia.

Alguns trabalhos sugerem alterações em pacientes com doença de Alzheimer, também no SNA. Parece haver alteração do sistema nervoso autônomo nesses pacientes, afetando tanto o parassimpático como o simpático (AHARON-PERETZ e cols, 1992; ELMSTAHL e cols, 1992; WANG e cols, 1994; ALGOTSSON e cols, 1995; GIUBILEI e cols, 1998; IDIAQUEZ e cols, 2002; ZULLI e cols, 2005; KIM e cols, 2006). Todavia, não existem dados que mostrem o mecanismo patogenético dessa disfunção autonômica. Cada vez mais são identificadas condições clínicas cuja morbidade e mortalidade estão relacionadas à disfunção do sistema nervoso autônomo, cuja avaliação pode contribuir para melhor

conhecimento das doenças e, conseqüentemente, para intervenções médicas mais eficazes.

Uma modulação da cognição sobre a atividade autonômica, e vice-versa, tem sido discutida em um contexto de integração autônomo-cognitiva, integração da percepção e motricidade, bem como integração da orientação e da atenção, sugerindo o envolvimento autonômico em processos mentais superiores (HUGDAHL, 1996). Da mesma maneira, não existem informações sobre a correlação entre função cognitiva e anormalidades autonômicas.

Tendo em vista essas considerações, mais estudos são ainda necessários para se investigar qual a relação entre o sistema nervoso autônomo e a função cognitiva na doença de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Este estudo transversal foi delineado com o objetivo principal de avaliar a função autonômica do coração por meio das análises temporal e espectral da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma (como expressão da função autonômica cardíaca), durante procedimentos de curta duração (5 minutos), em indivíduos com doença de Alzheimer, em vários estágios da doença, em comparação com indivíduos idosos saudáveis.

Para tal, foram avaliados os índices temporais e espectrais oriundos da análise da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma de curta duração em duas situações funcionais: postura supina e ortostatismo ativo.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1 Comparação da modulação autonômica cardíaca com base na variabilidade da frequência cardíaca (índices espectrais e temporais) entre dois grupos: idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, na postura supina;

2.2.2 Comparação da modulação autonômica cardíaca com base na variabilidade da frequência cardíaca (índices espectrais e temporais) entre dois grupos: idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, na postura ortostática;

2.2.3 Correlação entre os índices (no domínio do tempo e da frequência) da variabilidade da frequência cardíaca com a pontuação em diferentes testes de avaliação cognitiva (CAMCOG, MEEM e CDR), em pacientes com doença de Alzheimer, na postura supina;

2.2.4 Correlação entre os índices (no domínio do tempo e da frequência) da variabilidade da frequência cardíaca com a pontuação em diferentes testes de avaliação cognitiva (CAMCOG, MEEM e CDR), em pacientes com doença de Alzheimer, na postura ortostática.

3. INDIVÍDUOS E MÉTODOS

3.1. Amostra Estudada

Foram estudados 46 indivíduos, maiores de 60 anos, de ambos os gêneros, com escolaridade mínima de quatro anos, sem evidências clínicas de doença à avaliação médica convencional, apresentando sorologia negativa para doença de Chagas e que não faziam uso de nenhuma medicação de uso contínuo. Todos foram amostrados de forma não-probabilística e consecutiva, constituindo dois grupos estudados: 1º grupo controle, composto por indivíduos saudáveis pertencentes à população geral e 2º grupo de pacientes com doença de Alzheimer, de acordo com o DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), e que preenchem os critérios diagnósticos de provável doença de Alzheimer pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS/ADRDA) (MCKHANN e cols, 1984), encaminhados pelo Centro de Medicina do Idoso do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília.

Todos os indivíduos do grupo controle foram devidamente esclarecidos e orientados sobre a natureza, o objetivo e o caráter estritamente voluntário e não-invasivo do estudo, mediante leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO F). Após sua leitura e entendimento, o voluntário assinava, dando sua anuência, dentro das disposições éticas estabelecidas universalmente para a experimentação humana e pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

No caso dos pacientes com doença de Alzheimer, era solicitado que o mesmo viesse acompanhado de seu representante legal, o qual, após anuência, autorizava a participação voluntária do paciente com assinatura de um termo apropriado de consentimento livre e esclarecido (ANEXO G), também dentro das disposições éticas estabelecidas universalmente para a experimentação humana em pacientes com deficiência mental e pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), na sua 5ª Reunião Ordinária do ano de 2005 (ANEXO H).

Todos os indivíduos realizaram exames complementares de função tireoideana, sorologia para doença de Chagas, hemograma completo, glicemia de jejum, lipidograma, função renal e hepática, VDRL, sumário simples de urina, eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e um dopplerecardiograma transtorácico. Quando indicado, foram realizados

outros exames complementares como pesquisa de sangue oculto nas fezes, radiografia de tórax e radiografia de seios da face. Os pacientes com doença de Alzheimer também realizaram pelo menos um exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio), que fazem parte da avaliação de rotina de pacientes com demência no Centro de Medicina do Idoso do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília.

Cada indivíduo foi avaliado quanto ao hábito de tabagismo e ingestão de café, bem como de outras bebidas estimulantes. Os indivíduos que eram tabagistas e deixaram de fumar há menos de cinco anos foram considerados tabagistas. A quantificação do uso de café foi feita em número de xícaras de café ingeridas por dia.

Para caracterização do indivíduo quanto à atividade física, foi utilizada a classificação adotada pelo questionário IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ – CELAFISCS, 2005), que classifica o indivíduo em quatro níveis de atividade física: muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário.

Todos os indivíduos também foram caracterizados quanto à escolaridade em anos de estudo formal e avaliados quanto à presença de sintomas de depressão, pela Escala de Depressão Geriátrica (EDG), forma reduzida (15 itens) (YESAVAGE e cols, 1983). (ANEXO I).

Os pacientes com doença de Alzheimer foram avaliados em relação à capacidade de execução das atividades de vida diária, segundo a escala de Katz (KATZ e cols, 1963) (ANEXO C), bem como quanto à possibilidade de componente isquêmico cerebral por meio da aplicação da Escala de Hachinski (HACHINSKI e cols, 1975), (ANEXO E).

O critério de gravidade da doença de Alzheimer levou em consideração o comprometimento cognitivo, sinais motores e sintomas não-cognitivos, segundo a Escala de Avaliação Clínica da Insanidade (*Clinical Dementia Rating Scale* – CDR) (MORRIS, 1993). (ANEXO D).

Foram critérios de inclusão para ambos os grupos:

1. idade superior a 60 anos;
2. ausência de alterações detectáveis ao exame clínico e laboratorial;
3. não estar em uso de medicação de uso contínuo;
4. glicemia de jejum menor que 100 mg%;
5. sorologia negativa para doença de Chagas;
6. concordar e compreender o termo de consentimento livre e esclarecido e assiná-lo.

Para os indivíduos com doença de Alzheimer, além dos critérios listados acima, também foram critérios de inclusão:

1. preencher critérios de provável doença de Alzheimer pelo NINCDS-ADRDA *Work Group* (MCKHANN e cols, 1984) e critérios de doença de Alzheimer pelo DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994);
2. os indivíduos que já tinham feito uso de medicação específica para tratamento da doença de Alzheimer e tinham-na suspenso há mais de duas semanas por qualquer outro motivo que não a presente pesquisa, como efeitos colaterais ou dificuldade de obtenção da medicação também puderam participar do estudo.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram:

1. escolaridade inferior a 4 anos;
2. idade inferior a 60 anos;
3. uso de qualquer medicamento que não pudesse ser suspenso por pelo menos 72 horas, sem qualquer prejuízo para o indivíduo;
4. presença de hipotensão ortostática, definida como queda na pressão arterial sistólica de, no mínimo, 20 mmHg, ou uma queda na pressão arterial diastólica de, no mínimo, 10 mmHg, após 5 minutos de ortostatismo (PASSANT e cols, 1996; GILMAN e cols, 1998);
5. outros sintomas de disautonomia (MITSKY & ROBERTSON, 1995);
6. presença de arritmias cardíacas;
7. presença de qualquer alteração ao exame clínico.

Para pacientes com doença de Alzheimer, também foram critérios de exclusão:

1. distúrbio comportamental que impedisse o paciente de realizar os testes;
2. pacientes restritos ao leito;
3. acidente vascular cerebral detectado pela tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio;
4. Escore de Isquemia de Hachinski igual ou superior a quatro.

3.1.1 Características antropométricas e hábitos gerais da amostra estudada

3.1.1.1 Aspectos clínicos da amostra estudada

Foram estudados, no total, 46 indivíduos, de ambos os gêneros, sendo 24 no grupo de idosos sadios (grupo controle) e 22 indivíduos com doença de Alzheimer.

Em nenhum dos grupos foram detectadas alterações clínicas que denotassem doença outra que não doença de Alzheimer ao exame físico. Os sintomas psicológicos relatados com maior frequência pelos cuidadores nos idosos com doença de Alzheimer foram “sensação de apatia” e “não se emocionarem mais com a convivência dos familiares”. Desses pacientes, dois foram identificados como apresentando humor deprimido pela entrevista psiquiátrica (obtiveram pontuação igual a cinco na Escala de Depressão Geriátrica, Tab.1), e um indivíduo do grupo controle foi diagnosticado como depressão leve (Escala de depressão geriátrica com pontuação igual a 6 - Tab. 2). O grupo dos indivíduos com doença de Alzheimer foi composto, predominantemente, por pacientes em fase moderada a grave da doença, sendo a média \pm dp da pontuação do CAMCOG de $24,14 \pm 25,99$ e na pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) de $6,77 \pm 6,86$. Todos pacientes foram classificados como provável doença de Alzheimer pelos critérios do NINCDS/ADRDA (quadro I). A média \pm dp da pontuação da escala Katz de atividades de vida diária (KATZ e cols, 1963) e o tempo de evolução da doença em anos foram, respectivamente: $11,55 \pm 5,51$ e $5,36 \pm 3,28$ anos. Esses dados são mostrados de forma sumarizada na Tab.3. Os dados individuais da pontuação nesses testes são mostrados na Tab.1.

Tabela 1- Escolaridade, pontuação no CAMCOG, no Mini Exame do Estado Mental, na Escala de Depressão Geriátrica, no CDR e Katz, e tempo de evolução da doença no grupo de indivíduos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Iniciais	Escolaridade (anos)	CAMCOG	Mini Exame do Estado Mental	Escala de Depressão Geriátrica	KATZ	CDR	Tempo de evolução da doença em anos
LP	8	19	4	0	12	2	6
EBS	4	59	7	0	18	2	2
FN	6	63	12	0	18	1	4
CMT	>8	49	12	5	18	1	3
ALM	4	37	10	0	18	2	4
MJMM	8	74	19	0	18	1	2
OVS	8	0	0	0	6	3	4
MZS	4	16	5	4	9	3	3
JBS	4	0	0	0	6	3	15
ZON	4	0	0	2	14	3	3
CA	4	0	0	0	5	3	7
MD	4	21	11	1	11	2	3
IGP	4	47	16	0	18	2	5
ILR	4	0	0	4	6	3	10
IGG	4	4	4	3	9	3	6
IAF	8	42	16	5	18	1	5
JAS	4	0	0	0	6	3	4
MCA	8	65	20	4	18	1	2
HD	8	0	0	0	5	3	6
NCS	4	0	0	0	10	3	10
JRS	4	32	10	0	5	1	4
JOB	>8	3	3	4	6	3	10

*Katz: Escala de atividades de vida diária; CRD: *Clinical Dementia Rating* ; NINCDS- ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* - *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

Tabela 2- Escolaridade e pontuação nos testes CAMCOG, Mini Exame do Estado Mental e Escala de Depressão Geriátrica do grupo de idosos saudáveis. Brasília, 2006.

Iniciais	Escolaridade (anos)	CAMCOG	Mini Exame do Estado Mental	Escala de Depressão Geriátrica
MSO	>8	109	26	0
ALA	>8	110	28	0
EACF	4	97	28	2
MGP	>8	113	30	0
EAM	8	110	30	0
FACL	>8	110	30	0
MFF	>8	102	26	0
CNC	>8	106	26	0
JPF	4	85	26	0
SFH	>8	101	27	0
DMM	8	100	26	0
MFR	>8	107	28	0
MHC	>8	102	30	0
MBS	5	89	27	1
AFV	4	85	25	6
MPM	>8	110	29	0
AMS	>8	107	30	0
TR	4	100	27	0
MCQ	11	114	30	0
DSM	>8	111	27	0
JAT	>8	111	28	4
AF	5	80	24	3
EP	>8	91	27	0
TRS	4	86	24	0

Tabela 3- Dados estatísticos sumários da pontuação obtida nos testes CAMCOG, CDR, MEEM, Katz e do tempo de evolução da doença do grupo de pacientes com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

	Média ± desvio-padrão
CAMCOG	24,14 ± 25,99
CDR	2,23 ± 0,87
MEEM	6,77 ± 6,86
KATZ	11,55 ± 5,51
Tempo de evolução da demência (anos)	5,36 ± 3,29

*CAMCOG: parte cognitiva do CAMDEX (“The Cambridge examination for mental disorders of the elderly”); CRD: “Clinical Dementia Rating”, MEEM: mini exame do estado mental; Katz: Escala de atividades de vida diária.

Em nenhum dos grupos houve relato de sintomas relacionados ao aparelho respiratório, cardiovascular, endócrino ou neurológico. Não houve relato de sintomas de disfunção autonômica, tais como hipotensão ortostática ou pós-prandial. As únicas alterações observadas no exame físico dos indivíduos estudados nos dois grupos foram: sopro sistólico suave, grau I ou II de Levine, auscultado em focos de ponta e aórtico em três indivíduos do grupo controle (idosos sadios- Tab. 4) e em dois dos indivíduos com doença de Alzheimer (Tab.5). A distribuição de frequência dessas variáveis clínicas, nos dois grupos, não se diferenciou estatisticamente.

Tabela 4 - Variáveis funcionais basais, aspectos eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos e bioquímicos do grupo de idosos sadios. Brasília, 2006.

Iniciais	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)	FR (irpm)	Eletrocardiograma	Ecocardiograma	Exames	Observações
MSO	102	60	74	66	20	Normal	Normal	Normais	
ALA	122	78	92,7	79	20	Normal	Normal	Normais	
EACF	135	80	98,3	68	18	Normal	Normal	Normais	
MGP	130	80	96,7	68	20	HBAE, APRV	HVE leve; RAo leve	Normais	
EAM	120	80	93,3	82	16	Normal	Normal	Normais	
FACL	115	74	87,7	62	16	RICI	Normal	Normais	
MFF	125	80	95	84	12	APRV	Normal	Normais	
CNC	105	65	78,3	50	16	Brad Sinusal	Normal	Normais	
JPF	105	75	85	52	12	RICI	HVE	Normais	
SFH	110	70	83,3	60	20	APRV	Normal	Normais	
DMM	120	80	93,3	55	12	BDRD	Normal	Colesterol 236	
MFR	100	60	73,3	57	16	APRV	Normal	Normais	
MHC	110	70	83,3	72	16	APRV	Normal	Normais	
MBS	135	85	101,7	75	16	APRV, ISbep	HVE, disf diast leve	Normais	
AFV	130	80	96,7	43	16	Brad sinusal, SAE, RICI	RAo, RDVE	Normais	SS pancardíaco
MPM	135	80	98,3	56	20	Normal	PVM	Normais	
AMS	110	70	83,3	47	16	SAE	Normal	Normais	
TR	130	80	96,7	64	16	SAE,HBAE	HS; alt do relax VE, leve RM e RAo	Colesterol 232	SS pancardíaco
MCQ	120	70	86,7	75	20	ESSV com cond aberrante isoladas, APRV	PVM com refluxo, disf diast leve	Colesterol 259	
DSM	130	75	93,3	65	16	Eixo QRS a 0°, RICI, ISen extensa ant e inf	PVM	Normais	SS focos de ponta
JAT	130	80	96,7	68	20	Normal	Normal	Normais	
AF	120	80	93,3	63	16	HBAE e Dist Cond RD, T isquem subend	Leve RAo e RM; RDVE	Normais	
EP	128	80	96	76	16	ISen ant extensa	RDVE	Normais	
TRS	135	80	98,3	64	20	Eixo QRS -20°, dist Cond RD	PVM com leve refluxo	Normais	

*PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, PAM: Pressão arterial média, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória, bpm: batimentos por minuto, irpm: impulsos respiratórios por minuto, HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo, APVR: alterações primárias da repolarização ventricular; RICI: retardo inespecífico da condução intraventricular, Brad sinusal: bradicardia sinusal, BDRD: bloqueio divisional de ramo direito, ISbep: isquemia subepicárdica, SAE: sobrecarga de átrio esquerdo, ESSV: extrasístole supraventricular, cond: condução, ISen: isquemia subendocárdica, ant: anterior, inf: inferior, Dist Cond RD:distúrbio de condução pelo ramo direito, T isquem subend: onda T isquêmica subendocárdica, HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, RAo: refluxo aórtico, disf diast: disfunção diastólica, RDVE:redução da distensibilidade do ventrículo esquerdo, PVM: prolapso da válvula mitral, HS: hipertrofia septal, alt do relax VE: alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo, RM: refluxo mitral, BNA: bócio nodular atóxico, SS: sopro sistólico.

Tabela 5 - Variáveis funcionais basais, aspectos eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos e bioquímicos do grupo de idosos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Iniciais	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC (bpm)	FR (irpm)	Eletrocardiograma	Ecocardiograma	Exames	Observações
LP	90	70	76,7	67	16	RICI, APRV	Normal	Colest 285	
EBS	120	75	90	70	20	RICI	Disf diast, IAo discreta	Normais	
FN	132	80	97,3	54	20	APRV	Disf diast leve	ac úrico 9,5; colest 292; TG 241	
CMT	120	80	93,3	59	16	Normal	Normal	Normais	
ALM	120	75	90	63	20	Normal	Disf diast leve, RAo, RT leves	Normais	
MJMM	118	75	89,3	65	16	Normal	Normal	Normais	
OVS	120	60	80	53	20	Eixo QRS -20°	Disf diast, RM e RAo	Normais	SS pancardíaco
MZS	120	80	93,3	69	20	Normal	Normal	colest 245	
JBS	100	60	73,3	64	16	HBAE, APRV	RDVE, disf diast leve	Normais	
ZON	100	64	76	61	16	RICI	RDVE	Normais	
CA	120	80	93,3	79	16	RICI	Normal	colest 208	
MD	105	65	78,3	90	16	Fibrose IL , APRV	Disf diast	Normais	
IGP	135	80	98,3	50	16	Brad sinusal, APRV	Alteração do relax VE	TSH 6	
ILR	110	80	90	75	20	PR curto, RICI, APRV	HVE e alt segm da contrat, RDVE	colest 211	
IGG	135	85	101,7	82	16	SVE, fibrose AS, ISbep, APRV	Alteração do relax VE	Normais	Espanhola,SS pancardíaco
IAF	120	70	86,7	51	16	RICI	Disf diast leve, calcificação do anel M	Normais	
JAS	110	70	83,3	57	16	RICI ,IQT prol, eixo QRS -30°	Disf diast leve	colest 236,TG 330	
MCA	135	80	98,3	61	12	RICI, APRV	Disf diast leve	Normais	
HD	130	80	96,7	55	16	APRV, RCI pelo ramo E	Normal	Normais	
NCS	110	70	83,3	75	21	Baixa volt plano frontal, APRV, ESSV com cond aberrante	Normal	Normais	
JRS	130	80	96,7	75	20	Baixa volt no plano frontal, APRV	RAo e RM, calcificação M	Normais	
JOB	120	80	93,3	69	16	HBAE	RDVE	Normais	

*PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, PAM: Pressão arterial média, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória, bpm: batimentos por minuto, irpm: impulsos respiratórios por minuto, RICI: retardo inespecífico da condução intraventricular, APRV: alterações primárias da repolarização ventricular, HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo, fibrose IL: fibrose inferolateral, Brad sinusal: bradicardia sinusal, SVE: sobrecarga ventrículo esquerdo; fibrose AS: fibrose anter-septal , ISbep: isquemia subepicárdica, IQT prol: intervalo QT prolongado, RCI: retardo da condução ventricular, baixa volt plano frontal: baixa voltagem no plano frontal, ESSV: extrasístole supraventricular, cond: condução, HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo, disf diast: disfunção diastólica, IAo: insuficiência aórtica, RAo: refluxo aórtico, RT: refluxo tricúspide, RM: refluxo mitral, RDVE: redução da distensibilidade do ventrículo esquerdo , relax VE: relaxamento do ventrículo esquerdo, HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, M: mitral, SS: sopro sistólico, colest: colesterol , ac úrico: ácido úrico, TG: triglicérido, eos: eosinofilia, SS: sopro sistólico.

A Tab.6 mostra os valores amostrais das variáveis relativas aos hábitos de vida, antropométricas e funcionais basais, no grupo de idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, obtidos pela anamnese e exame físico, no início da sessão experimental, assim como suas respectivas comparações. Os dados individuais são apresentados na Tab.7 (idosos saudáveis) e Tab.8 (com doença de Alzheimer).

Observamos, na Tab. 6, que o grupo com doença de Alzheimer apresentou, significativamente, em relação ao grupo controle, uma maior faixa etária, com idade média de 79,6 anos (variando entre 60 e 89) nos pacientes com Alzheimer, sendo a idade média, nos indivíduos do grupo controle de 68,6 anos (variando entre 60 e 91 anos) ($p = 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa, em relação à distribuição por gênero ($p = 0,07$).

O grau de obesidade foi classificado conforme o NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (1998): Índice de Massa Corporal (IMC) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ considerado baixo peso; IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 considerado normal; IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 considerado sobrepeso; IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ considerado obesidade.

Observamos, na Tab.6, que não houve diferenças estatisticamente significativas, em relação ao IMC, quando comparamos os idosos saudáveis com os pacientes com doença de Alzheimer ($p = 0,86$).

A Tab.6 também mostra a distribuição dos dois grupos estudados, segundo a ingestão de cafeinados, tabagismo, atividade física e etilismo; os dados individuais são apresentados na Tab.7 (idosos saudáveis) e Tab.8 (com doença de Alzheimer). Observamos que foi, estatisticamente significativa, em relação ao grupo controle, uma maior proporção de pacientes não consumidores de cafeína (quantificada como o número de xícaras de café ao dia) ($p = 0,008$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa, em relação ao tabagismo ($p = 0,60$), a atividade física ($p = 0,50$) e ao etilismo ($p = 0,07$). O etilismo, quando presente, era eventual.

Tabela 6 - Hábitos de vida, variáveis antropométricas e funcionais basais, em idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, obtidas pela anamnese e exame físico, no início da sessão experimental. Brasília, 2006.

	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	<i>p</i> *
n	24	22	
Idade (anos)	68,6 ± 1,6	79,6 ± 1,4	0,0001
Gênero (masculino/ feminino) (%)	33,3 / 66,7	9,1 / 90,9	0,07
Índice de massa corporal (kg / m ²)	23,3 ± 0,6	23,5 ± 1,1	0,86
Ingestão de cafeinados (%)	75	31,8	0,008
Etilismo social (%)	33,3	9,1	0,07
Tabagismo (%)	4,2	9,1	0,60
Atividade física irregular (%)	91,6	100	0,5
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121 ± 2,3	118 ± 2,6	0,44
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75 ± 1,4	74 ± 1,5	0,63
Pressão arterial média (mmHg)	91 ± 1,6	89 ± 1,82	0,51
Frequência cardíaca (bpm)	64,6 ± 2,2	65,3 ± 2,2	0,83
Frequência respiratória (irpm)	16,9 ± 0,5	17,3 ± 0,5	0,59

**p*: nível de significância pelo teste- *t* para variáveis contínuas, expressas como média ± se, e pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas, expressas em porcentagem de indivíduos.

Tabela 7 - Características antropométricas e hábitos do grupo de idosos saudáveis. Brasília, 2006.

Iniciais	Cor	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Classificação de Obesidade	Tabagismo	Etilismo	Cafeinados	Atividade Física
MSO	Branco	61	Fem	62,3	1,60	24,3	N	Não	Não	1Xdia	IR
ALA	Branco	62	Masc	80,0	1,79	25,0	SP	Não	Social	6Xdia	IR
EACF	Pardo	66	Fem	56,8	1,50	25,2	SP	Não	Não	Não	IR
MGP	Branco	66	Masc	72,4	1,68	25,6	SP	Não	Social	6Xdia	IR
EAM	Branco	60	Fem	68,8	1,65	25,2	SP	Não	Não	3Xdia	IR
FACL	Branco	61	Masc	67,6	1,55	28,1	SP	Não	Social	4Xdia	IR
MFF	Pardo	62	Fem	51,0	1,55	21,2	N	Não	Social	1Xdia	IR
CNC	Pardo	60	Masc	70,0	1,67	25,0	SP	Não	Não	5Xdia	IR
JPF	Pardo	68	Masc	57,4	1,67	20,6	N	Não	Não	5Xdia	IR
SFH	Branco	66	Fem	42,1	1,47	19,5	N	Não	Não	1Xdia	IR
DMM	Branco	69	Fem	42,6	1,44	20,5	N	Não	Não	Não	IR
MFR	Branco	62	Fem	47,0	1,45	22,3	N	Não	Não	Não	IR
MHC	Branco	65	Fem	43,5	1,44	14,6	BP	Não	Não	2Xdia	IR
MBS	Negro	63	Fem	47,3	1,45	22,6	N	Sim	Social	2Xdia	IR
AFV	Pardo	72	Masc	57,5	1,54	24,2	N	Não	Não	Não	ativo
MPM	Pardo	72	Fem	44,4	1,44	21,4	N	Não	Social	1Xdia	IR
AMS	Branco	75	Masc	69,5	1,71	23,8	N	Não	Social	1Xdia	IR
TR	Pardo	70	Fem	58,9	1,61	22,7	N	Não	Não	2Xdia	IR
MCQ	Branco	70	Fem	52,8	1,54	22,2	N	Não	Não	Não	IR
DSM	Branco	73	Fem	60,0	1,54	25,3	SP	Não	Não	2Xdia	IR
JAT	Pardo	65	Masc	77,5	1,62	29,5	SP	Não	Social	Não	IR
AF	Branco	91	Fem	39,2	1,44	18,9	N	Não	Não	2Xdia	IR
EP	Branco	86	Fem	53,0	1,45	25,2	SP	Não	Não	1Xdia	IR
TRS	Negro	78	Fem	63,2	1,53	27,0	SP	Não	Não	1Xdia	IR

*IMC: índice de massa corporal; kg: kilograma; m: metros; m²: metros quadrados; Fem: feminino; Masc: masculino; N:normal, SP: sobrepeso, BP: baixo peso, IR: irregularmente ativo

**Ver caracterização em métodos das colunas obesidade, tabagismo, etilismo, cafeinados e atividade física.

Tabela 8- Características antropométricas e hábitos do grupo de idosos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Iniciais	Cor	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Classificação de Obesidade	Tabagismo	Etilismo	Cafeinados	Atividade Física
LP	Branco	82	Fem	59,1	1,43	28,9	SP	Não	Não	Não	IR
EBS	Branco	80	Fem	83,8	1,50	37,2	OII	Sim	Não	Não	IR
FN	Oriental	86	Fem	53,7	1,46	25,2	SP	Não	Não	3X dia	IR
CMT	Branco	86	Fem	44,7	1,50	19,8	N	Não	Não	Não	IR
ALM	Pardo	78	Fem	43,0	1,44	20,7	N	Não	Não	3X dia	IR
MJMM	Branco	80	Fem	45,0	1,56	18,5	N	Não	Não	1X dia	IR
OVS	Branco	84	Fem	38,0	1,43	18,6	N	Não	Não	Não	IR
MZS	Branco	60	Fem	54,8	1,63	20,6	N	Não	Não	Não	IR
JBS	Pardo	72	Fem	52,2	1,38	27,4	SP	Não	Não	Não	IR
ZON	Pardo	82	Fem	49,6	1,48	22,6	N	Não	Não	1X dia	IR
CA	Branco	81	Fem	35,0	1,38	18,4	BP	Não	Não	Não	IR
MD	Branco	75	Fem	71,6	1,48	32,7	OI	Não	Não	Não	IR
IGP	Pardo	78	Masc	55,5	1,62	21,1	N	Não	Sim	3X dia	IR
ILR	Branco	78	Fem	50,0	1,42	24,8	N	Sim (até 2005)	Não	Não	IR
IGG	Branco	75	Fem	50,5	1,53	21,6	N	Não	Social	1X dia	IR
IAF	Branco	85	Fem	50,0	1,53	21,3	N	Não	Social	Não	IR
JAS	Pardo	74	Fem	51,5	1,52	22,3	N	Não	Não	Não	IR
MCA	Pardo	83	Fem	61,5	1,39	31,8	OI	Não	Não	Não	IR
HD	Pardo	70	Masc	53,5	1,57	21,7	N	Não	Não	Não	IR
NCS	Branco	85	Fem	54,4	1,44	26,2	SP	Não	Não	Não	IR
JRS	Pardo	89	Fem	32,4	1,39	16,6	BP	Não	Não	2X dia	IR
JOB	Pardo	87	Fem	46,8	1,52	20,2	N	Não	Não	Não	IR

*IMC: índice de massa corporal; kg: quilograma; m: metros; m²: metros quadrados, Masc: masculino; Fem: feminino; N: normal; SP: sobrepeso; BP: baixo peso; OII: obesidade grau II; OI: obesidade grau I; IR: irregularmente ativo.

**Ver caracterização em métodos das colunas obesidade, tabagismo, etilismo, cafeinados e atividade física.

3.1.1.2 Variáveis funcionais basais (pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) da amostra estudada.

Na Tab. 6 são descritos os valores amostrais da frequência cardíaca (FC), expressa em batimentos por minuto, frequência respiratória (FR), expressa em incursões respiratórias por minuto, pressão arterial (PA) sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), expressas em mmHg dos dois grupos estudados, com os indivíduos em condição basal de repouso, colhidos no início da sessão experimental. Os dados individuais são apresentados nas Tab.7 (idosos sadios) e Tab.8 (idosos com doença de Alzheimer). Nenhum dos indivíduos estudados possuía critério diagnóstico para hipertensão arterial sistêmica, segundo o último consenso “*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report*” (CHOBANIAN e cols, 2003). Não observamos diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo com doença de Alzheimer para nenhuma destas variáveis, sendo o valor do p respectivamente: pressão arterial sistólica ($p = 0,44$); pressão arterial diastólica ($p = 0,63$); pressão arterial média ($p = 0,51$); frequência cardíaca ($p = 0,83$); e frequência respiratória ($p = 0,59$). A frequência respiratória observada, nas 2 posições funcionais, variou na faixa de normalidade, com extremos de 12 a 20 incursões respiratórias por minuto.

3.1.1.3 Eletrocardiograma de repouso (12 derivações) basal, ecocardiograma, exames de imagem e laboratoriais da amostra estudada.

Os achados qualitativos das manifestações eletrocardiográficas do grupo de idosos sadios e com doença de Alzheimer são mostrados na Tab. 9. Os dados individuais são mostrados respectivamente na Tab. 4 (idosos sadios) e na Tab.5 (pacientes com doença de Alzheimer). No grupo dos idosos sadios, encontramos as seguintes manifestações, isoladas ou em associação: (a) exames normais em 25% dos indivíduos; (b) bradicardia sinusal em 8% dos indivíduos; (c) Eixo do QRS desviado para esquerda (0 e -30°) em 8% dos indivíduos ; (d) baixa voltagem frontal em 0% dos indivíduos ; (e) extra-sístole supraventricular em 4% dos indivíduos ; (f) distúrbios da condução ventricular inespecífico em 17% dos indivíduos; (g) bloqueio divisional de ramo direito em 13% dos indivíduos; (h) hemibloqueio anterior esquerdo em 13% dos indivíduos; (i) hipertrofia atrial esquerda em 13% dos indivíduos; (j) hipertrofia ventricular esquerda em 0% dos indivíduos; (k) isquemia em 17% dos indivíduos;

(l) fibrose em 0% dos indivíduos; (m) distúrbio de repolarização ventricular em 29% dos indivíduos. Nos indivíduos com doença de Alzheimer, os achados foram os seguintes: (a) exames normais em 18% dos indivíduos; (b) bradicardia sinusal em 5% dos indivíduos; (c) Eixo do QRS desviado para esquerda (0 e -30°) em 9% dos indivíduos ; (d) baixa voltagem frontal em 9% dos indivíduos ; (e) extra-sístole supraventricular em 5% dos indivíduos ; (f) distúrbios da condução ventricular inespecífico em 41% dos indivíduos; (g) bloqueio divisional de ramo direito em 0% dos indivíduos; (h) hemibloqueio anterior esquerdo em 9% dos indivíduos; (i) hipertrofia atrial esquerda em 0% dos indivíduos; (j) hipertrofia ventricular esquerda em 5% dos indivíduos; (k) isquemia em 5% dos indivíduos; (l) fibrose em 9% dos indivíduos; (m) distúrbio de repolarização ventricular em 55% dos indivíduos.

Essas alterações eram totalmente assintomáticas. A comparação da distribuição desses achados entre os grupos avaliados, foi realizada por meio do teste qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher (nos casos em que a aproximação da distribuição binomial pela distribuição normal não foi adequada). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (grupo de idosos saudáveis e com doença de Alzheimer), em nenhuma dessas manifestações eletrocardiográficas. (Tab. 9)

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do crânio, realizadas nos idosos com doença de Alzheimer, não mostraram alterações significativas, sendo consideradas normais para a faixa etária.

Os exames laboratoriais foram considerados normais, exceto em três pacientes do grupo de idosos saudáveis (Tab.4) que apresentavam dislipidemia leve. No grupo de pacientes com doença de Alzheimer (Tab.5), os exames laboratoriais também foram considerados normais exceto em três pacientes que apresentaram dislipidemia.

Tabela 9 - Manifestações Eletrocardiográficas em idosos sadios e com doença de Alzheimer, obtidas no início da sessão experimental. Brasília, 2006.

	Idosos sadios	Idosos com doença de Alzheimer	<i>p</i> *
n	24	22	
Ritmo sinusal	100 %	100 %	1.00
Eletrocardiograma normal	25 %	18 %	0.72
Bradicardia sinusal	8 %	5 %	1.00
Eixo do QRS desviado para esquerda (0 and -30°)	8 %	9 %	1.00
Baixa voltagem frontal	0 %	9 %	0.22
Extra-sístole supraventricular	4 %	5 %	1.00
Distúrbio de condução ventricular inespecífico	17 %	41 %	0.10
Bloqueio divisional de ramo direito	13 %	0 %	0.23
Hemibloqueio anterior esquerdo	13 %	9 %	1.00
Hipertrofia atrial esquerda	13 %	0 %	0.23
Hipertrofia ventricular esquerda	0 %	5 %	1.00
Isquemia	17 %	5 %	0.35
Fibrose	0 %	9 %	0.22
Distúrbio de repolarização ventricular	29 %	55 %	0.13

**p*: nível de significância pelo qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher. Os valores são expressos em porcentagem de indivíduos que apresentaram a manifestação exclusivamente ou associada.

São descritas na Tab.10 as manifestações ecocardiográficas no grupo de idosos sadios e no grupo de pacientes com doença de Alzheimer, bem como a comparação de sua distribuição. Os achados descritos pelo ecocardiografista nos dois grupos foram: (a) exame normal em 54,2% indivíduos sadios e em 31,8% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,116$); (b) refluxo valvar leve em 16,6% idosos sadios e em 13,6% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p= 1,00$); (c) hipertrofia do ventrículo esquerdo em 12,5% dos idosos sadios e 4,5% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,609$); (d) disfunção diastólica leve em 8,3% dos idosos sadios e em 40,9% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,015$); (e) alteração do relaxamento 4,2% dos idosos sadios e em 9,1% indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,600$); (f) prolapso de válvula mitral em 16,6% dos idosos sadios e em 0,0% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,110$); (g) redução da distensibilidade do ventrículo esquerdo em 12,5% dos idosos sadios e em 18,2% dos pacientes com doença de Alzheimer ($p=0,694$); (h) hipertrofia septal leve em 4,2% dos idosos sadios e 0,0% dos indivíduo com doença de Alzheimer ($p=1,0$); (i) insuficiência aórtica leve em 0,0% dos idosos sadios e 4,5% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,478$); (j) calcificação leve do anel mitral em 0,0% dos idosos sadios e 9,1% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,223$); (k) alteração segmentar da contratilidade do ventrículo esquerdo em 0,0% dos idosos sadios e 4,5% dos indivíduos com doença de Alzheimer ($p=0,478$). A comparação da distribuição desses achados entre os grupos avaliados, foi realizada por meio do teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher (nos casos em que a aproximação da distribuição binomial pela distribuição normal não foi adequada). Os exames ecocardiográficos não apresentaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos comparados, exceto em relação à proporção de pacientes com disfunção diastólica, que é significativamente maior no grupo de pacientes com doença de Alzheimer ($p=0,015$).

Tabela 10- Distribuição de frequência das manifestações ecocardiográficas em idosos saudáveis e com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	* <i>p</i>
n	24	22	
Ecocardiograma normal	54,2 %	31,8 %	0,116
Refluxo valvar	16,6 %	13,6 %	1,000
Hipertrofia de ventrículo esquerdo	12,5 %	4,5 %	0,609
Disfunção diastólica leve	8,3 %	40,9 %	0,015
Alteração do relaxamento	4,2 %	9,1 %	0,600
Prolapso de Válvula Mitral	16,6 %	0,0 %	0,110
Redução da distensibilidade do ventrículo esquerdo	12,5 %	18,2 %	0,694
Hipertrofia septal	4,2 %	0,0 %	1,000
Insuficiência aórtica leve	0,0 %	4,5 %	0,478
Calcificação leve do anel mitral	0,0 %	9,1 %	0,223
Alteração segmentar da contratilidade do ventrículo esquerdo	0,0 %	4,5 %	0,478

**p*: nível de significância pelo qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher. Os valores são expressos em porcentagem de indivíduos que apresentaram a manifestação exclusivamente ou associada.

3.2 Protocolo experimental

Cada indivíduo do grupo controle foi isoladamente avaliado. Os indivíduos com doença de Alzheimer foram avaliados individualmente, entretanto acompanhados de seu representante legal. Na primeira etapa, os indivíduos, tanto do grupo controle quanto dos pacientes com doença de Alzheimer, que eram identificados como não-usuários de nenhuma medicação e acima de 60 anos eram agendados de segunda à sexta-feira, pela manhã, no Centro de Medicina do Idoso, para realizar anamnese e exame clínico.

Os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão eram então encaminhados para a segunda etapa da avaliação: exames neuropsicológicos, eletrocardiograma (ECG) e avaliação da função autonômica cardíaca. Nessa fase, os voluntários eram questionados se haviam realizado exames recentes (menos de três meses). Em caso afirmativo, era solicitado que os exames fossem trazidos na próxima fase da avaliação. Em caso negativo os exames eram solicitados:

- a) para voluntários não-dementes: bioquímica do sangue (dosagens de glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio, transaminases [TGO, TGP], gama GT, lipidograma, TSH, T4 livre, sorologia para doença de Chagas e VDRL), hemograma completo, exame de urina (EAS), exame de fezes (EPF), dopplerecardiograma .
- b) para pacientes com doença de Alzheimer, foram solicitados os mesmos exames, além da tomografia computadorizada de crânio.

A avaliação da função cognitiva, bem como da função autonômica cardíaca, em ambos os grupos, eram sempre realizadas no período vespertino, às terças e às quintas-feiras, no Laboratório Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). O dopplerecardiograma era agendado para ser realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) sempre às segundas-feiras à tarde, pelo mesmo examinador (Dr Daniel França Vasconcelos). No caso de cinco pacientes com doença de Alzheimer, os mesmos já haviam realizado um dopplerecardiograma recente (menos de três meses), e o responsável legal optou por não repeti-lo, sendo então aceitos os resultados desses exames.

O protocolo experimental realizado no Laboratório Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) era composto por três partes distintas: a) aplicação de questionários para avaliação da memória (em todos os casos precedeu à avaliação da função autonômica cardíaca) ; b) medida de dados antropométricos (peso e altura) e dos sinais vitais em posição de decúbito dorsal (FC, FR, PA), e 5 minutos após

ortostatismo, seguidos da realização do ECG; c) avaliação da função autonômica cardíaca, nas posições supina e ortostática. Os testes duraram em média 90 minutos. O ambiente foi mantido sob a maior tranquilidade, no maior silêncio possível e a uma temperatura adequada.

Todas as etapas do protocolo experimental, exceto os exames complementares, foram realizadas pela autora do presente trabalho, com a ajuda de duas médicas estagiárias do serviço de geriatria do Centro de Medicina do Idoso do Hospital Universitário de Brasília, na aplicação dos testes cognitivos.

O protocolo geral do estudo consistia em:

3.2.1 Primeira parte - esclarecimento da natureza do exame e anamnese geral

Os indivíduos, tanto do grupo controle como do grupo de pacientes com doença de Alzheimer, foram selecionados e agendados para uma consulta médica com a pesquisadora, após uma primeira etapa, que consistia no caso dos pacientes com doença de Alzheimer em um questionamento por telefone com seus responsáveis legais, ou pessoalmente no caso dos idosos sadios (grupos de terceira idade, campanhas de vacinação, acompanhantes e familiares dos pacientes com doença de Alzheimer), com o seguinte conteúdo: (a) explicação sucinta do motivo da pesquisa e como seria realizado o exame; (b) questionamento se o paciente tomava algum tipo de medicação de uso contínuo, apresentava diagnóstico de hipertensão arterial, diabete mellitus, ou qualquer outro tipo de doença conhecida. No caso dos pacientes com doença de Alzheimer, também era questionado se havia restrição ao leito; (c) em caso de resposta negativa aos itens acima, era inquirido se aceitava participar do grupo de pesquisa proposto.

No momento da consulta médica eram realizados:

- a) esclarecimento detalhado aos voluntários e, no grupo de presumível doença de Alzheimer, aos seus representantes legais sobre a natureza e significado do presente estudo. Esse esclarecimento era feito mediante leitura do termo de consentimento livre e esclarecido, seguido de explicação sobre possíveis dúvidas que pudessem ter surgido e assinatura do mesmo;
- b) caracterização clínica do indivíduo, por meio da anamnese e exame físico geral. Logo em seguida, os pacientes selecionados (de acordo com os critérios de inclusão e exclusão) eram agendados para o protocolo experimental no Laboratório Cardiovascular da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Brasília. Nessa mesma ocasião eram solicitados exames

laboratoriais, quando não havia exames recentes (dentro de 90 dias) e agendado o dopplerecocardograma.

3.2.2 Segunda parte – aplicação dos testes cognitivos e coleta dos dados antropométricos

- a) marcação da sessão experimental propriamente dita. Os voluntários eram orientados a não fumar, fazer uma refeição leve no dia do exame e não ingerir bebida alcoólica ou alimentos ricos em xantinas como café, chá mate, chocolate no dia do teste, bem como não fazer exercício na véspera e no dia do exame. As orientações eram repassadas aos responsáveis legais.
- b) aplicação dos testes cognitivos e da escala para detecção de depressão: CAMCOG (ANEXO A); Teste de *Stroop* (ANEXO J); *Digit Span* (ANEXO K); *Digit Symbol* (ANEXO L); Teste de controle mental (ANEXO M); *Trail Making* parte A e B (ANEXO N); *Auditory Verbal Learning Test* (ANEXO O); Escala de Depressão Geriátrica (EDG) (ANEXO I). Nos pacientes com síndrome demencial, também eram aplicadas a Escala de Isquemia de Hachinski (ANEXO E), Escala de Atividades de Vida Diária (Katz) (ANEXO C) e CDR (ANEXO D);
- c) caracterização antropométrica dos participantes com a medida do peso e altura em balança clínica (marca Filizola®). A seguir, era feita medida da frequência respiratória em repouso e tomada de pressão arterial e frequência cardíaca nas posições sentada e, após cinco minutos de ortostatismo (PASSANT e cols, 1996). A pesquisadora realizou a medida indireta da pressão arterial no membro superior direito, estando o braço ao nível do coração, usando manguito com bolsa inflável de tamanho padrão e manômetro aneróide da marca Tykos®, verificado quanto à calibração a cada seis meses de intervalo e seguindo a orientação técnica, recomendada pela *American Heart Association* (PERLOFF e cols, 1993).

3.2.3 Terceira parte – eletrocardiograma e teste de função autonômica cardíaca

- a) registro do eletrocardiograma convencional de 12 derivações em um eletrocardiógrafo (marca Hellige® modelo EK51, do Laboratório Cardiovascular da FM/UnB), estando o indivíduo em repouso supino;

- b) conexão dos cabos dos eletrodos ao conversor analógico-digital, que obtém o sinal eletrocardiográfico por meio de um algoritmo de detecção automática dos QRS. A partir desse momento, iniciava-se o registro do sinal eletrocardiográfico, sendo que os primeiros cinco minutos do registro serviam apenas para ajuste e estabilização do sistema, não sendo gravados na memória do computador.
- c) permanência em decúbito supino por cinco minutos, sendo que o voluntário era orientado a permanecer em vigília, sem movimentar-se, respirando tranqüila e espontaneamente, não realizando respirações profundas. Não era permitido que o voluntário conversasse durante os registros eletrocardiográficos. Nos casos dos pacientes com doença de Alzheimer, o responsável legal permanecia em pé, ao lado da cama de exame, de maneira que o paciente pudesse vê-lo e, no caso do paciente se mexer, acalmá-lo com um simples toque ou poucas palavras. Era também realizada a medida da frequência respiratória com contagem visual direta do número de incursões respiratórias por um período de um minuto, após dois minutos e meio da gravação do registro do eletrocardiograma;
- d) solicitava-se que o voluntário adotasse, ativamente, a posição sentada e, após cinco minutos, a posição de ortostatismo à beira da cama de exame. Também era pedido ao voluntário que mantivesse o dorso encostado na cama do exame, porém sem apoiá-lo, os membros superiores relaxados ao longo do corpo e a respiração tranqüila por um período de mais cinco minutos. O registro eletrocardiográfico era gravado após o quinto minuto de ortostatismo. Era também realizada a medida da frequência respiratória com contagem visual direta do número de incursões respiratórias por um período de um minuto, após dois minutos e meio da gravação do registro do eletrocardiograma;
- e) o voluntário e o responsável legal eram solicitados a fazer um retorno ao Laboratório ou ao Centro de Medicina do Idoso, trazendo os resultados dos exames, caso necessário;
- f) a análise do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi feita em todos os casos pelo pesquisador orientador do estudo;
- g) a edição dos dados foi feita pelo pesquisador orientador do estudo, buscando verificar a presença de eventuais arritmias;
- h) a geração de relatórios com tabelas e gráficos (índices temporais e espectrais) foi determinada pela pesquisadora em conjunto com o professor orientador.

3.2.4. Avaliação cognitiva

O protocolo completo de avaliação cognitiva foi aplicado nos dois grupos e consistiu de:

- a) aplicação de um questionário estruturado, denominado “CAMCOG“, parte cognitiva do “CAMDEX” (*The Cambridge examination for mental disorders of the elderly, 1988*) (ANEXO A);

- b) aplicação de testes mais sensíveis de função frontal, para fornecer elementos adicionais importantes para o diagnóstico de doença de Alzheimer em fases mais iniciais: *Stroop test*; *Digit Span*; *Digit Symbol*; *Trail Making parte A e B*; *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT); Teste de Controle Mental.

3.2.4. Detalhamento sobre aplicação dos testes cognitivos

No teste de *Stroop*, é mostrado ao voluntário uma lista de pontos, composta por quatro colunas de 6 pontos cada. Cada ponto é impresso em uma das seguintes cores: verde, amarelo, azul e vermelho. Solicita-se que o indivíduo leia as cores em seqüência. Anota-se o tempo com um cronômetro e o número de erros. A segunda lista é formada por palavras aleatórias escritas nas cores verde, amarelo, azul e vermelho e solicitado que o voluntário diga as cores com as quais as palavras foram escritas. Anota-se também o tempo com um cronômetro e o número de erros. A terceira lista é formada pelas palavras: verde, amarelo, azul e vermelho, escritas em cores diferentes de seu significado (exemplo: a palavra “verde” escrita em vermelho). É solicitado que o voluntário diga com quais cores as palavras foram escritas. Anota-se também o tempo com um cronômetro e o número de erros.

O Teste de *Digit Span* é composto por 7 itens, cada um com 2 séries de números aleatórios, iniciando com duas séries de três números, aumentando, progressivamente, para duas séries de quatro, cinco, seis, sete, oito e nove. É dita cada seqüência na velocidade de um número por segundo, e pedido para que a série seja repetida após. São administradas duas tentativas e descontinuado após falha em ambas as tentativas de um mesmo item. É dada uma pontuação 2 para ambas as tentativas certas, pontuação 1 para apenas uma delas certa e 0 para ambas erradas.

O *Digit Span*, ordem inversa, da mesma maneira que a primeira parte do teste, é

composto por 7 itens, cada um com 2 séries de números aleatórios. Inicia-se, porém, com duas séries de dois números, aumentando, progressivamente, para duas séries de três, quatro, cinco, seis, sete e oito. É dita cada seqüência na velocidade de um número por segundo, e pedido para que a série seja repetida após, de trás para frente. São administradas duas tentativas e descontinuado após falha em ambas as tentativas de um mesmo item. É dada uma pontuação 2 para ambas as tentativas certas, pontuação 1 para apenas uma delas certa e 0 para ambas erradas.

Na aplicação do teste *Digit Symbol*, após ser dado um lápis ao voluntário, apontamos para o modelo: “Observe que cada um tem um número na parte superior e uma marca especial na parte inferior. Cada número tem a sua própria marca”. Em seguida, solicitamos que olhe os quadrados na parte de baixo. “Agora, olhe que os quadrados têm um número na parte superior, mas a parte inferior está vazia”. “Você deve colocar, em cada quadrado, a marca correspondente”. O voluntário preenche alguns quadrados até compreender o teste. Em seguida, solicitamos que o indivíduo faça os outros testes da folha, a partir de uma marca, um após o outro, sem pular nenhum, dentro do limite de tempo de 90 segundos. É pontuado 1 para cada acerto, não se pontuando fora da seqüência.

No teste de Controle Mental, o tempo limite para cada item é de 30 segundos. No primeiro item, é solicitado que o indivíduo conte de trás para frente, de 20 até 1. No segundo item, é solicitado que o indivíduo diga o alfabeto. No terceiro item, é solicitado que ele conte de 3 em 3, começando pelo número 1. Em nenhum dos itens é permitida ajuda. É dada pontuação 2 se tudo estiver certo, no tempo limite. Pontuação 1 se tiver um erro, no tempo limite. Pontuação 0 se houver dois ou mais erros, dentro do tempo limite. Nas questões 1 e 2, cada omissão ou inversão é contada como um erro. Na questão 3, se o paciente chegar a 40, no tempo limite, é dado 1 ponto. É contado cada adição como 1 erro, independente da seqüência.

No teste AVLT (*Auditory-Verbal Learning Test*), para a primeira tentativa, o examinador lê a lista “A”, de quinze palavras, a uma velocidade de uma palavra por segundo, após dar as seguintes instruções: “Eu vou ler uma lista de palavras. Escute cuidadosamente e, quando eu terminar, você irá me dizer quantas palavras lembrar, não importando a ordem”. Quando o paciente indica que não consegue lembrar mais nenhuma palavra, a seguinte instrução é dada: “Agora, eu vou ler a mesma lista novamente e, mais uma vez, você irá me dizer quantas palavras lembrar, incluindo as palavras que você me disse na primeira vez” .

Essa orientação também é dada para as tentativas III, IV e V. Completando a tentativa V, o examinador diz ao voluntário: “Agora, irei dizer uma segunda lista de palavras (lista “B”). Você irá, de novo, dizer-me quantas palavras lembrar sem importar a ordem”. Após a lista “B”, o examinador pede que o paciente relembre quantas palavras puder da lista “A” (coluna de número VI). O total de pontos do teste é o número de palavras corretamente lembradas. No teste de reconhecimento, o examinador pede ao paciente para identificar quantas palavras puder da lista “A”, dentro de uma lista de 50 palavras, contendo os itens da lista “A” e “B” e palavras semanticamente associadas ou fonemicamente similares às palavras das lista A e B. É dada instrução ao paciente, antes de ele realizar o teste de reconhecimento: “Eu vou lhe mostrar uma página com palavras da lista “A” e “B” e algumas palavras que não pertencem a nenhuma das duas listas. Apenas circule ou marque as palavras que pertencem à lista “A”, a qual eu li por cinco vezes “.

3.2.5. Avaliação da função autonômica cardíaca

Foi feito registro contínuo do eletrocardiograma na derivação D2 à velocidade de 25 mm/s, pelo tempo 5 minutos, com registros e gravação do traçado em programa denominado ECGLab, desenvolvido para análise da variabilidade cardíaca (CARVALHO e cols, 2002). Nesse período, o indivíduo examinado era observado com o objetivo de verificação da sua quietude, da regularidade dos seus movimentos respiratórios e da contagem da frequência respiratória. Em seguida, era solicitado ao indivíduo que adotasse ativamente a posição ortostática (de pé), junto à beira da cama de exame. Após 5 minutos de postura ortostática, registrava-se novamente o eletrocardiograma na mesma derivação e à mesma velocidade, por idêntico período de tempo. Foram realizadas as análises temporal e espectral computadorizadas da variabilidade das séries de intervalos R-R do eletrocardiograma obtidas e emissão de gráficos e relatórios com os índices correspondentes, pelo sistema de análise próprio do citado Laboratório, além da análise gráfica e estatística computadorizada da variabilidade das séries de intervalos R-R do ECG obtidas. Fez-se a caracterização das atividades simpática e parassimpática cardíacas do indivíduo examinado, em termos absolutos e relativos, com base na interpretação dos índices derivados das diferentes análises conduzidas da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma, verificadas nas diferentes condições funcionais de exame.

3.2.5.1 Detalhamentos sobre a aquisição e análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca

A análise da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma, que traduz a frequência cardíaca, ou a frequência de descarga sinusal, é efetuada no domínio do tempo (análise temporal) e no domínio da frequência (análise espectral). Como resultado dessas análises, o sistema fornece índices estatísticos temporais paramétricos e não-paramétricos de primeira ordem, derivados do periodograma dos intervalos R-R do ECG, e índices espectrais baseados no algoritmo da transformação rápida de Fourier. Também é mostrado, graficamente, o espectrograma da variabilidade da série dos intervalos R-R eletrocardiográficos considerados. A introdução no sistema, dos intervalos R-R da série registrada, foi feita via registro direto dos sinais do eletrocardiograma, no programa ECGLab. As medidas estatísticas podem ser perturbadas por artefato e/ou batimentos ectópicos. Por essa razão, a maioria das medidas da variabilidade da frequência cardíaca excluiu intervalos não-normais da análise, como os intervalos entre batimentos ectópicos, entre batimentos normais e ectópicos e intervalos inacurados medidos devido a artefato. Apesar da melhora do processamento pelos programas de computador, a edição humana é necessária. Ela foi realizada pelo pesquisador orientador da presente pesquisa, excluindo batimentos ectópicos e intervalos, que eram maiores do que 20% de diferença do intervalo precedente.

A análise no domínio da frequência se expressa por um gráfico que mostra o perfil espectral da variabilidade dos intervalos R-R, em termos das amplitudes dos componentes harmônicos da mesma (potência espectral total, em ms^2/Hz), em função das respectivas frequências próprias destes (em Hz). Na tela do “espectrocardiograma”, quatro distintas faixas de frequência espectral, ao longo de todo espectro obtido, podem ser selecionadas por meio de um cursor móvel. As faixas espectrais selecionadas são caracterizadas como: de muito baixa frequência (até 0,04 Hz); de baixa frequência (0,04 até 0,15 Hz); de alta frequência (0,15 até 0,40 Hz).

Dois relatórios finais, subseqüentes, encerram a seqüência de telas do sistema, indicando os diversos índices estatísticos temporais paramétricos e não-paramétricos, e os índices espectrais calculados com base nas faixas de frequência espectrais selecionadas, relativos à variabilidade da série de intervalos R-R considerada, quais sejam:

a) índices temporais: média, desvio-padrão, coeficiente de variação (desvio-padrão / média),

mediana, quartis superior e inferior, valores extremos máximos e mínimos, diferença máximo-mínimo, pNN50 e rMSSD;

- b) índices espectrais: área espectral total (potência total), que compreende toda a área do perfil espectral ou espectro de frequências, expressando a variância do mesmo; área espectral absoluta (potência absoluta) de cada uma das faixas de frequência, que expressa a variância das mesmas; área espectral relativa ou normalizada (potência relativa) de cada uma das faixas de frequência, que expressa a proporção da respectiva área absoluta em relação à área espectral total; razão entre as áreas absolutas das faixas de baixa e de alta frequência espectrais, que estima o balanço autonômico vago-simpático.

As análises temporal e espectral da variabilidade das séries de intervalos R-R do eletrocardiograma foram obtidas por meio do *Software* Matlab (ECGLab). Esse módulo permite várias configurações para a análise espectral. No presente trabalho, foi padronizada a seguinte configuração:

- a) algoritmo: transformada rápida de Fourier (FFT);
- b) dados processados: intervalo do tacograma;
- c) tipo de segmento: tempo em milissegundos;
- d) tamanho do segmento: mínimo = 256 intervalos e máximo = 505 intervalos R-R;
- e) porcentagem máxima de correção do segmento: 20%;
- f) janela de FFT: Hanning

Para o cálculo das áreas espectrais (potência), foram definidas as seguintes faixas espectrais, conforme “TASK FORCE” (1996):

- a) muito baixa frequência espectral: de 0,005 a 0,04 Hertz (Hz);
- b) baixa frequência espectral: 0,04 a 0,15 Hz;
- c) alta frequência espectral: 0,15 a 0,40 Hz;

Os índices temporais (e sua descrição) obtidos são mostrados no quadro IV, a seguir:

iNN	Números de intervalos R-R normais.
NN(média)	Média dos intervalos R-R normais entre dois batimentos sinusais consecutivos (em milissegundos- ms).
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos R-R normais no período de análise selecionado (ms).
CV	Coeficiente de variabilidade – razão entre o SDNN e o NN (médio).
r-MSSD	Raiz quadrada média das diferenças sucessivas; é a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes no período de análise selecionado (ms).
pNN50	Porcentagem das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms, computados no período de análise selecionado (%).

Quadro IV: Padronização de medidas na análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração, índices do domínio do tempo (temporais) segundo TASK FORCE (1996).

Os índices espectrais (e sua descrição) obtidos são mostrados no quadro V, a seguir:

Potência total	Área espectral total obtida do espectrograma (em milissegundos ao quadrado – ms^2).
Potência absoluta da área de baixa frequência (absBF)	Área da banda espectral de baixa frequência (BF) – na faixa de 0,04 a 0,15 Hz, obtidos do espectrograma (em milissegundos ao quadrado- ms^2).
Potência relativa da área de baixa frequência (relBF)	Área relativa da banda espectral de baixa frequência (BF) – na faixa de 0,04 a 0,15 Hz, obtidos do espectrograma (expressa em porcentagem- %).
Potência normalizada da área de baixa frequência (BFn)	Área normalizada da banda espectral de baixa frequência (BF) – na faixa de 0,04 a 0,15 Hz, obtidos do espectrograma, calculada, dividindo-se a BF absoluta pela área espectral total, subtraída da área de muito baixa frequência (expressa em unidades normalizadas).
Potência absoluta da área de alta frequência (absAF)	Área da banda espectral de alta frequência (AF) – na faixa de 0,15 a 0,40 Hz, obtida do espectrograma (em milissegundos ao quadrado- ms^2).
Potência relativa da área de alta frequência (relAF)	Área relativa da banda espectral de alta frequência (AF) – na faixa de 0,15 a 0,40 Hz, obtidos do espectrograma (expressa em porcentagem- %).
Potência normalizada da área de alta frequência (AFn)	Área normalizada da banda espectral de alta frequência (AF) – na faixa de 0,15 a 0,40 Hz, obtidos do espectrograma, calculada, dividindo-se a AF absoluta pela área espectral total, subtraída da área de muito baixa frequência (expressa em unidades normalizadas).
BF/AF	Razão entre as áreas espectrais absolutas e/ou normalizadas das faixas de baixa (BF) e alta (AF) frequências espectrais.

Quadro V: Padronização de medidas na análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração, índices do domínio da frequência (espectrais) segundo TASK FORCE (1996).

3.3 Indivíduos excluídos

3.3.1 Grupo de pacientes com doença de Alzheimer

Estava cadastrado um total de 700 indivíduos, como pacientes com doença de Alzheimer, no Centro de Medicina do Idoso, até outubro de 2006. Desse total, foram excluídos 670 pacientes na 1ª fase do trabalho (ligação telefônica para o familiar responsável). Dos 30 pacientes que foram selecionados e agendados para consulta e avaliação médica, uma paciente foi excluída por ter menos de 60 anos. Outros sete pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: um tinha passado de alcoolismo importante; um não conseguia permanecer na posição ortostática sem ajuda (dificuldade motora associada à hipotensão ortostática); quatro pacientes apresentavam uma pontuação na escala de isquemia de Hachinski superior a quatro (dois com hipotensão ortostática) e um paciente por apresentar ritmo sinusal errático.

3.3.2 Grupo de idosos sadios:

Foram selecionados para exame médico 79 idosos que não faziam uso de medicação de forma contínua, negavam diagnóstico de hipertensão arterial ou diabetes mellitus e aceitaram participar da pesquisa.

Desses indivíduos selecionados, foram excluídos:

- a) dez indivíduos por apresentar menos de 4 anos de estudo formal;
- b) cinco indivíduos por apresentarem níveis de pressão arterial elevados: pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg;
- c) um indivíduo apresentava hipotensão ortostática;
- d) trinta indivíduos por apresentarem alteração ao exame físico ou laboratorial, sendo: dois com hipotireoidismo; um com neoplasia de pulmão; dois com doença pulmonar obstrutiva crônica (passado de tabagismo importante); um com asma brônquica; um com síndrome das pernas inquietas; cinco com distúrbios do sono; três com etilismo importante; quatro com fibromialgia; um por intolerância a glicose; dois com depressão maior; um com sorologia positiva para doença de Chagas; um portador de marcapasso cardíaco; dois com história compatível com doença coronariana (história de angina) e dois com alterações eletrocardiográficas (bloqueio completo do ramo direito; extrasístoles supraventriculares e

- ventriculares freqüentes; hemibloqueio anterior esquerdo); dois com ritmo sinusal errático;
- e) um voluntário estrangeiro, por ter dificuldade na compreensão do idioma português;
- f) seis por apresentarem alterações nos testes cognitivos propostos, assim distribuídos: um com pontuação no *Digit Span* (dígitos em ordem inversa) <4 ; dois com mais de um erro no teste *Trail Making* (parte B); dois com pontuação menor que 10, na coluna VI do *Auditory-Verbal Learning Test* (AVLT); um com pontuação 76 no CAMCOG .
- g) em dois casos houve perda decorrente do sistema de gravação eletrônica dos dados da função autonômica, não sendo possível sua recuperação.

3.4 Análise Estatística

Com vistas à expressão dos diversos índices temporais e espectrais da amostra estudada, constituída de 24 indivíduos no grupo controle e 22 indivíduos com doença de Alzheimer, foram utilizadas estatísticas descritivas das tendências centrais (e suas dispersões) das variáveis analisadas: média, desvio-padrão, erro-padrão, mediana, quartis inferior e superior e extremos máximo e mínimo.

Todos os testes, bem como a geração dos relatórios e gráficos, foram realizados utilizando-se o programa: *GraphPad Prism version 4.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, 2004*.

A diferença estatística entre os dados comparados foi considerada significativa quando a probabilidade de sua casualidade apresentou-se menor ou igual do que 5% ($p \leq 0,05$). Foi considerada como significância estatística marginal quando a probabilidade de sua casualidade foi menor ou igual do que 10% e maior do que 5% ($0,1 \geq p > 0,05$).

Para avaliação do tipo de distribuição apresentado pelas variáveis estudadas, foram utilizados os testes de normalidade *Kolmogorov-Smirnov normality test* e *D'Agostino & Pearson omnibus normality test*, ambos constantes no programa *GraphPad Prism*.

Para comparação das variáveis contínuas (idade, índice de massa corporal -IMC, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, freqüência cardíaca e freqüência respiratória), utilizou-se um teste paramétrico (teste “*t*” de *Student*), já que todas as amostras seguem uma distribuição normal. Para comparação das variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado (com correção de Yates) ou quando necessário (freqüência esperada menor do que 5% em mais de 20% das caselas da tabela de contingência) pelo teste exato de Fisher.

Quando o objetivo foi comparação dos índices temporais e espectrais entre os dois grupos estudados (grupo de idosos saudáveis e grupo de pacientes com doença de Alzheimer), foi utilizado teste “*t*” de *Student*, sendo que para isso foi feita transformação logarítmica (logaritmo neperiano) para ambos os grupos, quando pelo menos uma das variáveis apresentava distribuição não-normal.

Como existe o fator confundidor da idade, realizamos uma regressão logística múltipla entre a idade e os diversos índices da variabilidade da frequência cardíaca, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência, na postura supina e ortostática.

Para correlação entre os índices temporal e espectral da variabilidade da frequência cardíaca e a função cognitiva, baseada em três escalas de avaliação (CAMCOG, MEEM e CDR), nos pacientes com doença de Alzheimer, foi utilizado o teste de correlação não-paramétrica de *Spearman*.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Todos os indivíduos do grupo com e sem demência foram submetidos a todo o protocolo descrito na sessão de indivíduos e métodos. Oito pacientes com doença de Alzheimer não conseguiram realizar o CAMCOG, nem o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), devido ao grau de comprometimento cognitivo. Treze pacientes não conseguiram realizar a escala de depressão geriátrica (EDG), sendo os dados da mesma obtidos por informações dos cuidadores. Todos realizaram os registros eletrocardiográficos, com duração de cinco minutos, na posição supina e ortostática.

As tabelas presentes nos Anexos identificados pelas letras de “P” a “U” mostram os dados individuais da análise da variabilidade da frequência cardíaca, tanto no domínio do tempo como os índices espectrais, do grupo controle (ANEXOS “P”, “Q”, “R”) e dos pacientes com doença de Alzheimer (ANEXOS “S”, “T”, “U”).

Os valores amostrais dos índices estatísticos da análise da variabilidade da frequência cardíaca das séries de intervalos R-R do eletrocardiograma dos dois grupos estudados (idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer), assim como suas respectivas comparações, são apresentados nas tabelas de 11 a 14. Na Tab. 11, observamos os valores amostrais dos índices estatísticos temporais: média, desvio-padrão e coeficiente de variabilidade; na Tab.12, observamos os valores amostrais dos índices estatísticos temporais: número de intervalos R-R (iRR), pNN50 e r-MSSD; na Tab.13, observamos os valores amostrais dos índices estatísticos espectrais: área total, área absoluta de baixa frequência e área absoluta de alta frequência; na Tab.14, observamos os valores amostrais dos índices estatísticos espectrais: razão entre as áreas de baixa e alta frequência (razão BF/AF), área normalizada de baixa frequência e área normalizada de alta frequência.

Tabela 11 - Valores amostrais dos índices estatísticos temporais (média, desvio-padrão e coeficiente de variabilidade) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (n= 24) e com doença de Alzheimer (n=22), nas posturas supina e ortostática. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e ortostática encontra-se indicada. Brasília, 2006.

	MÉDIA (ms)				DESVIO-PADRÃO (ms)				COEFICIENTE DE VARIABILIDADE (%)			
	Supina		Ortostática		Supina		Ortostática		Supina		Ortostática	
	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer
Média	861,8	848,5	779,1	742,0	30,10	25,75	25,68	21,57	3,47	3,00	3,27	2,90
DP	130,6	131,7	103,5	122,5	14,29	9,80	9,49	9,03	1,50	0,99	1,05	1,20
EP	26,6	28,09	21,1	26,1	2,92	2,09	1,94	1,92	0,31	0,21	0,21	0,25
Ext. Sup.	1158	1105	1008	934,0	56,30	53,10	48,60	41,30	6,77	5,62	5,57	5,44
Qtl. sup	938,0	968,5	846,5	848,0	42,50	31,70	32,55	27,40	4,49	3,47	4,01	3,77
Mediana	858,5	822,5	763,5	700,0	24,85	24,70	25,05	21,50	3,07	2,78	3,32	2,62
Qtl. inf.	770,5	757,0	716,5	649,0	19,50	17,95	18,80	15,25	2,33	2,31	2,47	1,97
Ext. Inf.	594,0	635,0	592,0	525,0	7,60	9,35	9,00	4,90	1,02	1,47	1,31	0,84
	$p= 0,73$		$p=0,27$		$p=0,24$		$p=0,14$		$^{\S}p=0,39$		$p=0,28$	

p : nível de significância pelo teste t

$^{\S}p=$ valor do p pela comparação das variáveis com transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma das variáveis mostrou distribuição não normal

Tabela 12 - Valores amostrais dos índices estatísticos temporais (número de intervalos R-R, pNN50 e r-MSSD) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (n= 24) e com doença de Alzheimer (n=22), nas posturas supina e ortostática. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e ortostática encontra-se indicada.

	Número i R-R				pNN50 (%)				r-MSSD (ms)			
	Supina		Ortostática		Supina		Ortostática		Supina		Ortostática	
	Grupo Controle	Doença de Alzheimer										
Média	353,5	340,3	383,9	398,1	2,58	1,61	1,17	1,31	17,56	13,96	15,32	12,92
DP	55,1	55,3	48,9	60,62	5,81	3,26	2,688	2,54	10,05	7,71	6,40	7,93
EP	11,3	11,8	10,0	12,9	1,19	0,69	0,55	0,54	2,052	1,64	1,31	1,69
Ext. Sup.	504,0	465,0	505,0	511,0	24,27	13,0	10,55	9,03	46,27	35,32	28,80	32,65
Qtl. sup	382,0	375,0	400,5	441,5	1,23	1,84	0,53	1,42	19,84	16,79	17,85	19,61
Mediana	348,0	339,0	384,5	406,0	0,13	0,0	0,09	0,0	15,58	12,15	13,85	9,20
Qtl. inf.	318,5	299,0	349,5	343,5	0,0	0,0	0,0	0,0	10,95	8,84	10,85	7,33
Ext. Inf.	259,0	250,0	291,0	306,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,70	2,81	7,02	3,30
	$p=0,42$		$p=0,38$		$^{\$}p=0,72$		$^{\$}p=0,13$		$^{\$}p=0,15$		$^{\$}p=0,09$	

p : nível de significância pelo teste t

$^{\$}p$ = valor do p pela comparação das variáveis com transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma das variáveis mostrou distribuição não normal
pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes no período de análise selecionado.

Tabela 13 - Valores amostrais dos índices estatísticos espectrais (área espectral total, área absoluta de baixa frequência e área absoluta de alta frequência) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (n= 24) e com doença de Alzheimer (n=22), nas posturas supina e ortostática. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e ortostática encontra-se indicada.

	Área Total (ms ²)				Área Absoluta de Baixa Frequência (ms ²)				Área Absoluta de Alta Frequência (ms ²)			
	Supina		Ortostática		Supina		Ortostática		Supina		Ortostática	
	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer
Média	183,1	125,5	128,3	99,02	49,78	41,89	43,29	33,67	28,02	15,06	15,28	13,84
DP	165,3	99,39	100,4	91,96	58,74	47,06	45,53	42,21	36,94	18,42	12,66	20,44
EP	33,75	21,19	20,49	19,61	11,99	10,03	9,29	9,00	7,54	3,93	2,58	4,36
Ext. Sup.	575,6	443,7	389,9	397,3	256,7	212,2	159,8	164,0	159,0	80,10	52,80	81,60
Qtl. sup	302,7	168,2	182,6	125,1	54,30	55,60	56,45	51,40	29,80	23,50	21,40	22,75
Mediana	96,00	106,9	89,40	86,85	28,80	27,90	25,95	16,40	15,20	6,35	12,70	4,40
Qtl. inf.	64,15	51,50	61,20	33,25	15,80	12,90	11,15	4,90	7,60	3,40	4,35	1,45
Ext. Inf.	7,60	9,30	9,70	3,10	1,00	1,30	0,50	0,53	1,50	1,60	1,80	0,50
	§p=0,37		§p=0,21		§p=0,78		§p=0,25		§p=0,07		§p=0,05	

p : nível de significância pelo teste t

§p= valor do p pela comparação das variáveis com transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma das variáveis mostrou distribuição não normal

Tabela 14 - Valores amostrais dos índices estatísticos espectrais (razão baixa/alta frequências espectrais, área normalizada de baixa frequência espectral, área normalizada de alta frequência espectral) das séries de intervalos R-R do ECG, dos dois grupos de indivíduos avaliados: idosos saudáveis (n= 24) e com doença de Alzheimer (n=22), nas posturas supina e ortostática. A comparação dos índices entre os dois grupos na posição supina e ortostática encontra-se indicada.

	Razão BF/AF				Área Normalizada de Baixa Frequência (uN)				Área Normalizada de Alta Frequência (uN)			
	Supina		Ortostática		Supina		Ortostática		Supina		Ortostática	
	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer	Grupo Controle	Doença de Alzheimer
Média	2,61	3,66	4,11	4,84	0,62	0,72	0,66	0,71	0,38	0,27	0,34	0,28
DP	2,47	2,37	5,19	6,26	0,19	0,14	0,21	0,14	0,19	0,14	0,21	0,14
EP	0,50	0,51	1,06	1,33	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03
Ext. Inf.	0,28	0,86	0,20	0,81	0,22	0,46	0,17	0,45	0,09	0,11	0,05	0,04
Qtl. inf.	0,93	1,51	1,19	1,56	0,48	0,60	0,54	0,61	0,23	0,15	0,19	0,17
Mediana	2,13	2,79	2,31	2,30	0,68	0,74	0,69	0,69	0,32	0,26	0,30	0,30
Qtl. Sup	3,24	5,80	4,16	4,80	0,76	0,85	0,80	0,83	0,51	0,39	0,45	0,39
Ext. Sup.	10,85	8,17	20,63	24,18	0,91	0,89	0,95	0,96	0,78	0,54	0,83	0,55
	§p=0,05		§p=0,38		p=0,04		p=0,29		p=0,04		p=0,29	

p : nível de significância pelo teste t

§p= valor do p pela comparação das variáveis com transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma das variáveis mostrou distribuição não normal

4.1 Comparação dos índices espectrais entre os dois grupos avaliados, em duas condições funcionais: postura supina e ortostática

As comparações entre o grupo de idosos sadios e o grupo de pacientes com doença de Alzheimer foram realizadas por meio do teste t . Nas comparações, onde pelo menos uma das variáveis mostrou distribuição não-normal, ambas as variáveis sofreram transformação logarítmica. As comparações, onde as variáveis sofreram transformação logarítmica, são mostradas nas Tab.15 e Tab. 16, por meio do valor do p , precedido do símbolo (§).

Tabela 15 – Valores médios (\pm se) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, obtidos em intervalo de tempo de cinco minutos, no domínio do tempo, em idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina e ortostática. Brasília, 2006.

	Supina			Ortostática		
	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	* <i>p</i>	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	* <i>p</i>
n	24	22		24	22	
n R-Ri	353 \pm 11,3	340 \pm 11,8	0,42	384 \pm 10,0	398 \pm 12,9	0,38
Média R-Ri (ms)	862 \pm 26,5	848 \pm 28,1	0,73	779 \pm 21,1	742 \pm 26,1	0,27
SDNN (ms)	30,1 \pm 2,9	25,7 \pm 2,1	0,24	25,7 \pm 1,9	21,6 \pm 1,9	0,14
CV (%)	3,47 \pm 0,3	3,00 \pm 0,2	§ 0,39	3,27 \pm 0,2	2,90 \pm 0,2	0,28
pNN50 (%)	2,58 \pm 1,2	1,61 \pm 0,7	§ 0,72	1,17 \pm 0,5	1,31 \pm 0,5	§ 0,13
r-MSSD (ms)	17,6 \pm 2,1	14,0 \pm 1,6	§ 0,15	15,3 \pm 1,3	12,9 \pm 1,7	§ 0,09

**p*: nível de significância pelo teste- *t*.

§ *p*: valor da comparação das variáveis por transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma variável apresentou distribuição não normal.

R-Ri: intervalos R-R; SDNN: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; pNN50: porcentagem de intervalos R-R adjacentes que são \geq 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes no período de análise selecionado.

Tabela 16- Valores médios (\pm se) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, obtidos em intervalo de tempo de cinco minutos, no domínio da frequência, em idosos saudáveis e idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina e ortostática. Brasília, 2006.

	Supina			Ortostática		
	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	* <i>p</i>	Idosos saudáveis	Idosos com doença de Alzheimer	* <i>p</i>
n	24	22		24	22	
Área espectral total (ms ²)	183 \pm 33,7	125 \pm 21,2	§ 0,37	128 \pm 20,5	99 \pm 19,6	§ 0,21
Área espectral absoluta de baixa frequência (ms ²)	49,8 \pm 12,0	41,9 \pm 10,0	§ 0,78	43,3 \pm 9,3	37,7 \pm 9,0	§ 0,25
Área espectral absoluta de alta frequência (ms ²)	28,0 \pm 7,5	15,1 \pm 3,9	§ 0,07	15,3 \pm 2,6	13,8 \pm 4,4	§ 0,05
Área espectral normalizada de baixa frequência (uN)	0,62 \pm 0,04	0,72 \pm 0,03	0,04	0,66 \pm 0,04	0,72 \pm 0,03	0,29
Área espectral normalizada de alta frequência (uN)	0,38 \pm 0,04	0,28 \pm 0,03	0,04	0,34 \pm 0,04	0,28 \pm 0,03	0,29
Razão entre as áreas espectrais de baixa/ alta frequências	2,61 \pm 0,50	3,66 \pm 0,51	§ 0,05	4,11 \pm 1,1	4,84 \pm 1,3	§ 0,38

**p*: nível de significância pelo teste- *t*.

§ *p*: valor da comparação das variáveis por transformação logarítmica para ambos os grupos, quando pelo menos uma variável apresentou distribuição não normal.

4.1.1 Comparação da análise temporal da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma, na posição supina, dos indivíduos do grupo controle com os pacientes com doença de Alzheimer

Na Tab.15, observamos que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os dois grupos estudados por meio do teste t , na posição supina, nas médias dos índices temporais: número de intervalos R-R (nR-Ri) ($p = 0,42$), média dos intervalos R-R ($p = 0,73$), desvio-padrão (SDNN) ($p = 0,24$), coeficiente de variação (CV) ($p = 0,39$), r-MSSD ($p = 0,15$), e pNN50 ($p = 0,72$).

As variáveis coeficiente de variação, pNN50 e r-MSSD sofreram transformação logarítmica, tanto no grupo idosos saudáveis como idosos com doença de Alzheimer.

4.1.2 Comparação da análise temporal da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma, na posição ortostática, dos indivíduos do grupo controle com os pacientes com doença de Alzheimer

Observamos, na Tab.15, que não ocorreram diferenças estatisticamente significativas, por meio do teste t , entre os dois grupos, nas médias dos índices número de intervalos R-R (nR-Ri), média dos intervalos R-R, desvio-padrão (SDNN), coeficiente de variação (CV) e pNN50, na posição ortostática (p respectivamente: 0,38; 0,27; 0,14; 0,28; 0,13). Houve uma significância estatística marginal em relação a média do r-MSSD, a qual foi inferior no grupo de idosos com Alzheimer, em relação ao grupo de idosos saudáveis ($p = 0,09$).

As variáveis pNN50 e r-MSSD sofreram transformação logarítmica, tanto no grupo idosos saudáveis como idosos com doença de Alzheimer.

As Figuras 1 e 2 indicam as comparações, nas 2 condições funcionais, entre as médias amostrais das médias, desvio-padrão e coeficiente de variação (figura 1) e pNN50 e r-MSSD (figura 2), da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre o grupo de idosos com doença de Alzheimer e o grupo controle.

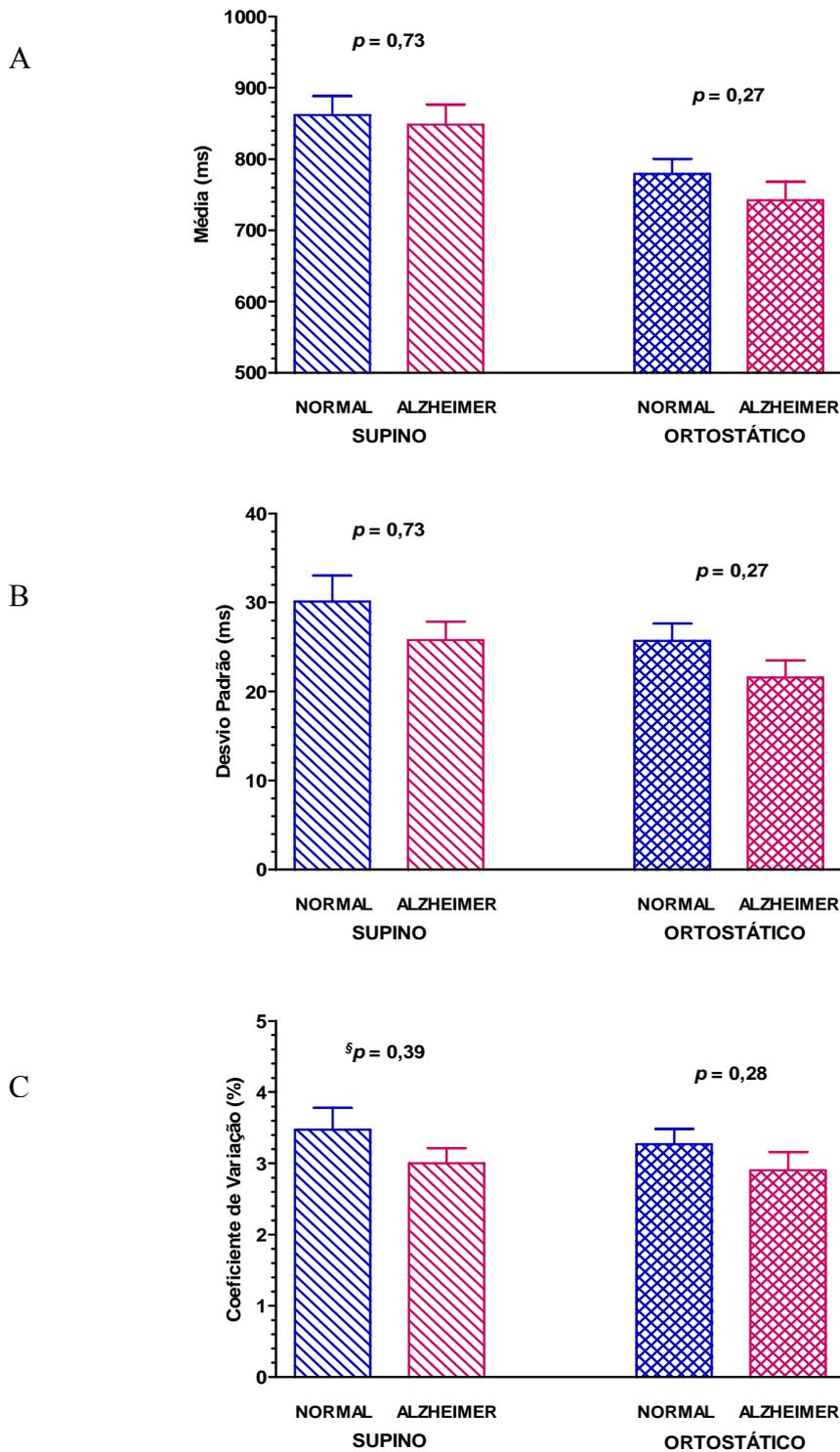
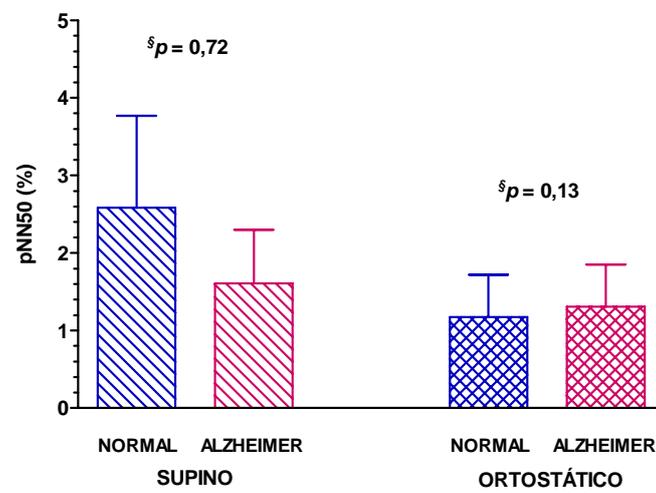


Figura 1: Comparação da média \pm se dos índices temporais – A: média, B: desvio-padrão e C: coeficiente de variação, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer ($n=22$) e um grupo de idosos controles normais ($n=24$), nas posturas supina e ortostática.

p : nível de significância pelo teste- t

$^{\S}p$: valor para a comparação das variáveis de ambos os grupos, normalizadas por transformação logarítmica, quando pelo menos um grupo mostrou distribuição não-normal para a variável.

A



B

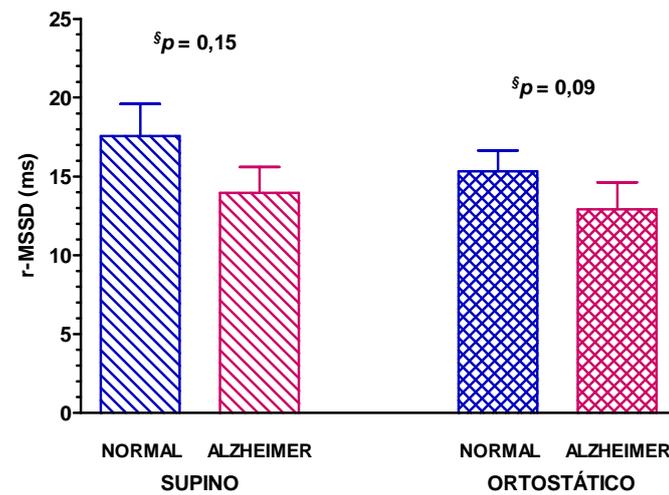


Figura 2: Comparação da média \pm se dos índices temporais – A: pNN50% e B: r-MSSD, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n=22) e um grupo de idosos controles normais (n=24), nas posturas supina e ortostática.

p : nível de significância pelo teste- t

$^{\S} p$: valor para a comparação das variáveis de ambos os grupos, normalizadas por transformação logarítmica, quando pelo menos um grupo mostrou distribuição não-normal para a variável.

4.1.3 Comparação da Análise Espectral da Variabilidade dos Intervalos R-R do eletrocardiograma, na posição supina, dos indivíduos do grupo controle com doença de Alzheimer

Na Tab.16, não são observadas diferenças estatisticamente significativas, por meio do teste t , entre os dois grupos, nas médias dos índices área espectral total ($p=0,37$) e área espectral absoluta de baixa frequência ($p = 0,78$).

Houve diferença estatisticamente significativa na comparação das médias dos seguintes índices espectrais, na posição supina: (a) área espectral normalizada de baixa frequência, com uma média maior nos idosos com doença de Alzheimer, em relação ao grupo de idosos saudáveis, $p= 0,04$; (b) área espectral normalizada de alta frequência, com uma média maior nos idosos saudáveis, em comparação com os indivíduos com doença de Alzheimer, $p=0,04$; (c) razão entre as áreas espectrais de baixa/alta frequências, com uma média superior nos idosos com doença de Alzheimer, em relação ao grupo de idosos saudáveis, $p=0,05$.

Com relação à área espectral absoluta de alta frequência, observamos que quando comparamos as médias, por meio do teste t , verificamos significância estatística marginal, com um $p = 0,07$, sendo a média do grupo de idosos saudáveis superior a do grupo com doença de Alzheimer.

A variável área espectral total, área espectral absoluta de baixa frequência, área espectral absoluta de alta frequência, razão entre as áreas espectrais de baixa/alta frequências, sofreram transformação logarítmica, tanto no grupo idosos saudáveis como idosos com doença de Alzheimer.

4.1.4 Comparação da Análise Espectral da Variabilidade dos Intervalos R-R do eletrocardiograma, na posição ortostática, dos indivíduos do grupo controle com doença de Alzheimer

Na Tab. 16, observamos que não houve diferenças estatisticamente significativas quando comparamos as médias dos dois grupos, nos seguintes índices espectrais, na postura ortostática: (a) área espectral total, ($p = 0,21$); (b) área espectral absoluta de baixa frequência ($p = 0, 25$); (c) área espectral normalizada de baixa frequência ($p = 0,29$); (d) área espectral

normalizada de alta frequência ($p = 0,29$) e (e) razão entre as áreas espectrais de baixa / alta frequências ($p = 0,38$).

Observamos diferença estatisticamente significativa com relação à área espectral absoluta de alta frequência, com uma média maior no grupo de idosos saudáveis, em relação ao grupo com doença de Alzheimer ($p = 0,05$).

As variáveis área espectral total, área espectral absoluta de baixa frequência, área espectral absoluta de alta frequência, razão entre as áreas espectrais de baixa/alta frequências, sofreram transformação logarítmica, tanto no grupo idosos saudáveis como idosos com doença de Alzheimer.

A Figura 3 indica as comparações, nas 2 condições funcionais (postura supina e ortostática), entre as médias amostrais da área espectral total e áreas absolutas de baixa e de alta frequências espectrais, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre o grupo de idosos com doença de Alzheimer e o grupo controle.

A Figura 4 indica as comparações, nas 2 condições funcionais, entre as médias amostrais das áreas normalizadas de baixa e de alta frequências espectrais, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre o grupo de idosos com doença de Alzheimer e o grupo controle.

A Figura 5 indica as comparações, nas 2 condições funcionais, entre a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequências espectrais, de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre o grupo de idosos com a doença de Alzheimer e o grupo controle.

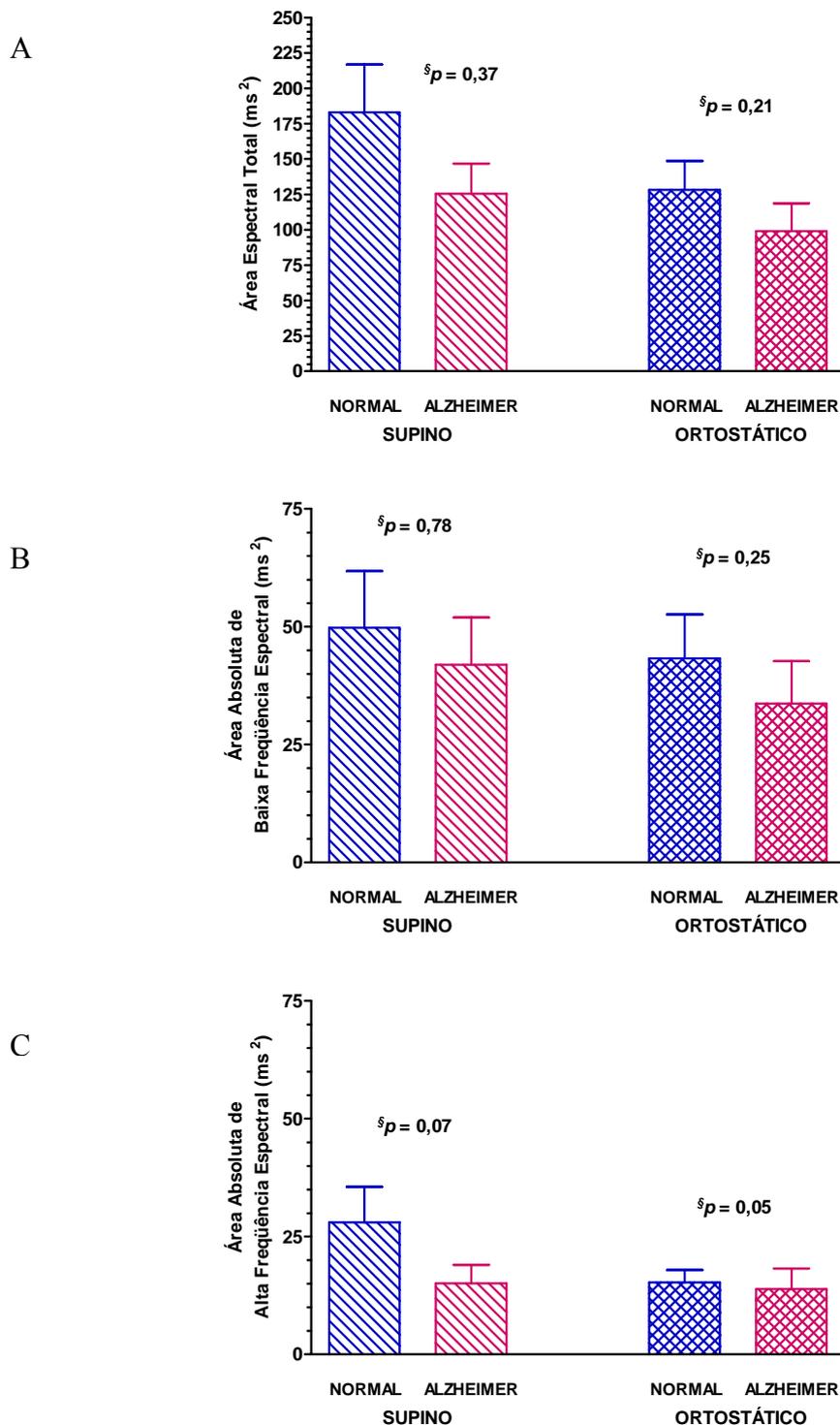


Figura 3: Comparação da média \pm se dos índices espectrais – A: área espectral total; B: área absoluta de baixa frequência espectral e C: área absoluta de alta frequência espectral, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer ($n = 22$) e um grupo de idosos controle normais ($n = 24$), nas posturas supina e ortostática.

p : nível de significância pelo teste- t

§ p : valor para a comparação das variáveis de ambos os grupos, normalizadas por transformação logarítmica, quando pelo menos um grupo mostrou distribuição não-normal para a variável.

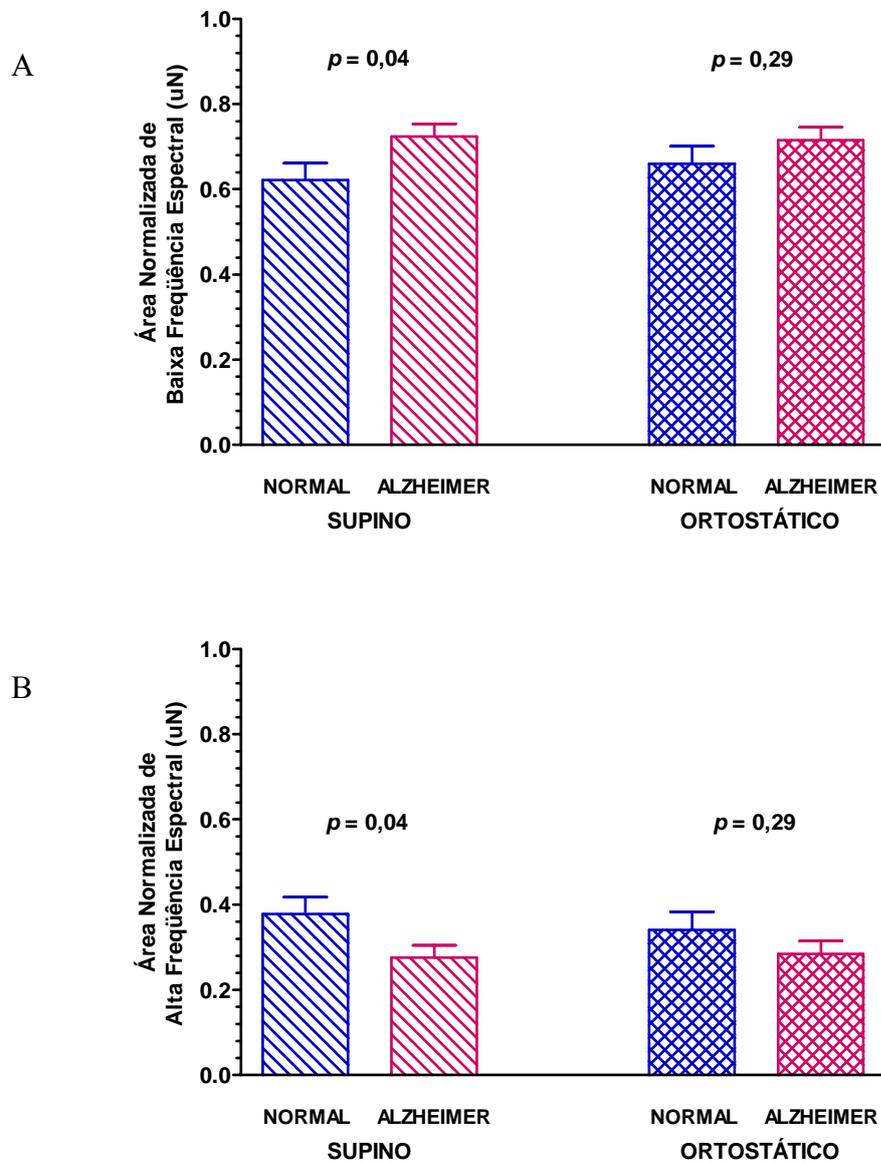


Figura 4: Comparação da média \pm se dos índices espectrais – A: área normalizada de baixa frequência espectral e B: área normalizada de alta frequência espectral, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer ($n = 22$) e um grupo de idosos controle normais ($n = 24$), nas posturas supina e ortostática.
 p : nível de significância pelo teste- t

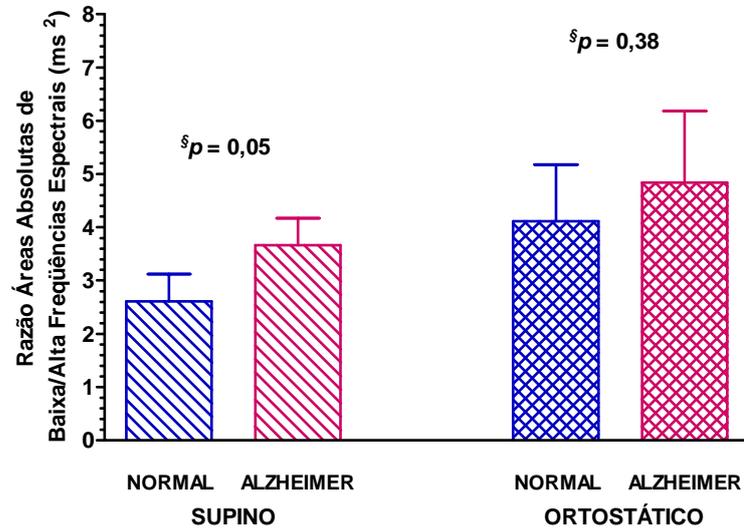


Figura 5: Comparação da razão entre as áreas espectrais de baixa e alta frequências da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, entre um grupo de idosos com doença de Alzheimer (n=22) e um grupo de idosos controle normais (n = 24), nas posturas supina e ortostática.

p: nível de significância pelo teste- *t*

[§]*p*: valor para a comparação das variáveis de ambos os grupos, normalizadas por transformação logarítmica, quando pelo menos um grupo mostrou distribuição não-normal para a variável.

4.2 Regressão Logística Múltipla entre a idade e os diversos índices temporais e espectrais da variabilidade da frequência cardíaca

Como existe o fator confundidor da idade, sendo sua média maior no grupo dos pacientes com doença de Alzheimer, realizamos uma regressão logística múltipla entre a idade e os diversos índices da variabilidade da frequência cardíaca, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência, nas posturas supina e ortostática.

Observamos na Tab.17, onde p corresponde ao valor do coeficiente de regressão para os índices da variabilidade da frequência cardíaca, que os seguintes índices mostraram que a diferença encontrada foi independente da idade: (a) razão entre a baixa / alta frequências espectrais, posição supina ($p = 0,05$); (b) área espectral normalizada de baixa frequência, posição supina ($p = 0,03$); (c) área espectral normalizada de alta frequência, posição supina ($p = 0,03$); (d) área espectral normalizada de baixa frequência, posição ortostática ($p = 0,01$); (e) área espectral normalizada de alta frequência, posição ortostática ($p = 0,01$). Em relação ao índice área espectral relativa de alta frequência, posição ortostática, observamos uma significância estatística marginal com $p = 0,09$. Estão assinalados, na Tab.17, com (*) os índices que mostraram significância estatística ou significância estatística marginal.

Tabela 17 - Regressão Logística Múltipla entre idade e índices da variabilidade da frequência cardíaca para idosos sadios e idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina e ortostática. Brasília, 2006.

	Supina		Ortostática	
	Coefficiente Regressão	<i>p</i>	Coefficiente Regressão	<i>p</i>
Coefficiente de Variação	-0,04	0,90	0,21	0,57
pNN50	-0,07	0,48	0,02	0,90
rMSSD	-0,05	0,28	-0,05	0,37
Área espectral total	-0,002	0,50	0,001	0,77
Área espectral absoluta de baixa frequência	-0,004	0,61	0,004	0,62
Área espectral absoluta de alta frequência	-0,02	0,30	0,002	0,93
Razão baixa /alta frequências espectrais	0,33	0,05*	0,11	0,14
Área espectral relativa de baixa frequência	0,03	0,34	0,02	0,46
Área espectral relativa de alta frequência	-0,06	0,14	-0,07	0,09*
Área espectral normalizada de baixa frequência	6,71	0,03*	7,43	0,01*
Área espectral normalizada de alta frequência	-6,72	0,03*	-7,43	0,01*

p.: corresponde ao valor do coeficiente de regressão para os índices da variabilidade da frequência cardíaca

pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milisegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes, no período de análise selecionado.

*significância estatística ($p \leq 0,05$) ou significância estatística marginal ($0,1 \geq p > 0,05$)

4.3 Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca e o estado mental, avaliado por meio de três diferentes índices cognitivos, em pacientes com doença de Alzheimer, em duas situações funcionais (nas posições supina e no ortostatismo ativo)

Para as correlações entre os índices temporais e espectrais da variabilidade da frequência cardíaca e a função cognitiva, baseada em três escalas de avaliação (CAMCOG, MEEM e CDR), nos pacientes com doença de Alzheimer, foi utilizado o teste de correlação não-paramétrica de *Spearman*. As comparações foram feitas utilizando o teste-*t*.

4.3.1 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CAMCOG, em pacientes com doença de Alzheimer, na posição supina

Observamos, na Tab.18, que existe uma correlação positiva e estatisticamente significativa (correlação de *Spearman*), em relação à área absoluta de alta frequência e a função cognitiva ($p = 0,03$).

Apesar de não ter atingido a significância estatística, houve uma significância estatística marginal com os seguintes índices: (a) correlação positiva com o pNN50 ($p = 0,07$); (b) correlação negativa com a área normalizada de baixa frequência ($p = 0,10$); (c) correlação positiva com a área normalizada de alta frequência ($p = 0,10$); (d) correlação negativa com a razão baixa / alta frequência ($p=0,10$). Não verificamos correlação estatisticamente significativa entre função cognitiva e os seguintes índices da variabilidade da frequência cardíaca, na posição supina: (a) coeficiente de variação ($p = 0,91$); (b) r-MSSD ($p = 0,13$); (c) área espectral total ($p = 0,76$); (d) área absoluta de baixa frequência ($p = 0,36$).

4.3.2 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CAMCOG, em pacientes com doença de Alzheimer, na posição ortostática

Observamos, na Tab.18, que existe uma correlação positiva e estatisticamente significativa em relação aos índices: (a) pNN50 ($p = 0,04$); (b) rMSSD ($p = 0,03$); (c) área absoluta de alta frequência ($p = 0,03$). Não verificamos correlação estatisticamente significativa entre função cognitiva e os seguintes índices da variabilidade da frequência cardíaca na posição ortostática: (a)coeficiente de variação ($p = 0,22$); (b) área espectral total

($p = 0,19$); (c) área absoluta de baixa frequência ($p = 0,18$); (d) área normalizada de baixa frequência ($p = 0,36$); (e) área normalizada de alta frequência ($p = 0,36$); (f) razão baixa frequência/ alta frequência ($p = 0,36$).

Tabela 18- Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CAMCOG, em pacientes com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

	Supina		Ortostática	
	r_s	p	r_s	p
Coefficiente de Variação	-0,02	0,91	0,27	0,22
pNN50	0,39	0,07*	0,43	0,04*
r-MSSD	0,33	0,13	0,47	0,03*
Área espectral total	0,07	0,76	0,29	0,19
Área absoluta de baixa frequência	0,20	0,36	0,29	0,18
Área absoluta de alta frequência	0,47	0,03*	0,47	0,03*
Área normalizada de baixa frequência	-0,36	0,10*	-0,20	0,36
Área normalizada de alta frequência	0,36	0,10*	0,20	0,36
Razão baixa/alta frequências espectrais	-0,35	0,10*	-0,20	0,36

p : nível de significância

r_s : correlação de *Spearman*

pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes, no período de análise selecionado; Razão baixa/alta frequências: Razão entre as áreas espectrais absolutas das faixas de baixa e alta frequências espectrais.

*significância estatística ($p \leq 0,05$) ou significância estatística marginal ($0,1 \geq p > 0,05$)

4.3.3 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CDR, em pacientes com doença de Alzheimer, na posição supina

Correlacionando a função autonômica com o estado mental, por meio do CDR, podemos observar, na Tab.19, que não existe diferença estatisticamente significativa com os índices: (a) coeficiente de variação ($p = 0,76$); (b) r-MSSD ($p=0,23$); (c) área espectral total ($p = 0,79$); (d) área absoluta de baixa frequência ($p= 0,55$). Existe, porém, uma significância estatística marginal com os seguintes índices: (a) correlação negativa com o pNN50 ($p = 0,10$); (b) correlação negativa com a área absoluta de alta frequência ($p = 0,07$); (c) correlação positiva com a área normalizada de baixa frequência ($p = 0,10$); (d) correlação negativa com a área normalizada de alta frequência; ($p = 0,10$); (e) correlação positiva com a razão baixa/alta frequência, com $p = 0,10$.

4.3.4 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CDR, em pacientes com doença de Alzheimer, na posição ortostática

Observamos, na Tab. 19, que existe uma correlação negativa e estatisticamente significativa, em relação ao índice rMSSD ($p = 0,02$). Existe uma significância estatística marginal, com correlação negativa, tanto em relação ao pNN50 ($p=0,08$) como com a área absoluta de alta frequência ($p = 0,07$).

Não observamos correlação estatisticamente significativa com os seguintes índices: (a) coeficiente de variação ($p =0,38$); (b) área espectral total ($p = 0,34$); (c) área absoluta de baixa frequência ($p = 0,42$); (d) área normalizada de baixa frequência ($p = 0,29$); (e) área normalizada de alta frequência ($p = 0,29$); (f) razão baixa frequência/alta frequência ($p = 0,30$).

Tabela 19 - Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do CDR, em pacientes com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

	Supina		Ortostática	
	r_s	p	r_s	p
Coeficiente de Variação	0,07	0,76	-0,20	0,38
pNN50	-0,36	0,10*	-0,38	0,08*
r-MSSD	-0,27	0,23	-0,49	0,02*
Área espectral total	-0,06	0,79	-0,21	0,34
Área absoluta de baixa frequência	-0,13	0,55	-0,18	0,42
Área absoluta de alta frequência	-0,39	0,07*	-0,40	0,07*
Área normalizada de baixa frequência	0,36	0,10*	0,23	0,29
Área normalizada de alta frequência	-0,36	0,10*	-0,23	0,29
Razão baixa/alta frequências espectrais	0,36	0,10*	0,23	0,30

p : nível de significância

r_s : correlação de *Spearman*

pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes, no período de análise selecionado; Razão baixa/alta frequências: Razão entre as áreas espectrais absolutas das faixas de baixa e alta frequências espectrais.

*significância estatística ($p \leq 0,05$) ou significância estatística marginal ($0,1 \geq p > 0,05$)

4.3.5 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), em pacientes com doença de Alzheimer, na posição supina

Ao correlacionarmos os índices de variabilidade da frequência cardíaca com o estado mental, avaliado por meio de MEEM, por meio do teste de correlação de *Spearman*, no grupo dos idosos com doença de Alzheimer, posição supina, observamos, na Tab.20, que houve uma significância estatística marginal, com relação aos índices: (a) correlação positiva com a área absoluta de alta frequência ($p=0,06$); (b) correlação negativa com a área normalizada de baixa frequência ($p=0,07$); (c) correlação positiva com a área normalizada de alta frequência ($p=0,07$); (d) correlação negativa com a razão baixa / alta frequência, ($p = 0,07$). Não verificamos correlação estatisticamente significativa entre o estado mental avaliado por meio do MEEM e as variáveis: (a) coeficiente de variação ($p = 0,65$); (b) pNN50 ($p = 0,16$); (c) r-MSSD ($p = 0,20$); (d) área espectral total ($p = 0,92$); (e) área absoluta de baixa frequência ($p = 0,68$).

4.3.6 Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do MEEM, em pacientes com doença de Alzheimer, na posição ortostática

Observamos, na Tab.20, que existe uma significância estatística marginal, com correlação positiva em relação aos índices: rMSSD ($p = 0,07$); e a área absoluta de alta frequência ($p = 0,08$). Não verificamos correlação estatisticamente significativa entre o estado mental avaliado por meio do MEEM, na posição ortostática, com as variáveis: (a) coeficiente de variação ($p = 0,37$); (b) pNN50 ($p=0,12$); (c) área espectral total ($p = 0,26$); (d) área absoluta de baixa frequência ($p= 0,34$);(e) área normalizada de baixa frequência ($p = 0,44$); (f) área normalizada de alta frequência ($p = 0,44$); (g) razão baixa/alta frequência ($p = 0,44$).

Tabela 20- Correlação entre função autonômica e estado mental, avaliado por meio do MEEM, em pacientes com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

	Supina		Ortostática	
	r_s	p	r_s	p
Coefficiente de Variação	-0,10	0,65	0,20	0,37
pNN50	0,31	0,16	0,34	0,12
r-MSSD	0,28	0,20	0,39	0,07*
Área espectral total	0,02	0,92	0,25	0,26
Área absoluta de baixa frequência	0,09	0,68	0,21	0,34
Área absoluta de alta frequência	0,40	0,06*	0,37	0,08*
Área normalizada de baixa frequência	-0,39	0,07*	-0,17	0,44
Área normalizada de alta frequência	0,39	0,07*	0,17	0,44
Razão baixa/alta frequências espectrais	-0,39	0,07*	-0,17	0,44

p : nível de significância

r_s : correlação de *Spearman*

pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais e adjacentes, no período de análise selecionado; Razão baixa/alta frequências: razão entre as áreas espectrais absolutas das faixas de baixa e alta frequências espectrais.

*significância estatística ($p \leq 0,05$) ou significância estatística marginal ($0,1 \geq p > 0,05$)

A Figura 6 indica a correlação entre o índice temporal r-MSSD da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG e o grau de função cognitiva, baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura ortostática.

A Figura 7 indica a correlação entre o índice temporal pNN50 da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina (à esquerda) e a ortostática (à direita).

A Figura 8 indica a correlação entre a razão da área espectral absoluta de baixa pela de alta frequência da variabilidade, de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG e o grau de função cognitiva, baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.

A Figura 9 indica a correlação entre a área espectral normalizada de baixa frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG e o grau de função cognitiva, baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM E CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.

A Figura 10 indica a correlação entre a área espectral normalizada de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG e o grau de função cognitiva, baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM E CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.

A Figura 11 indica a correlação entre a área espectral absoluta de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva, baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina (acima) e ortostática (abaixo).

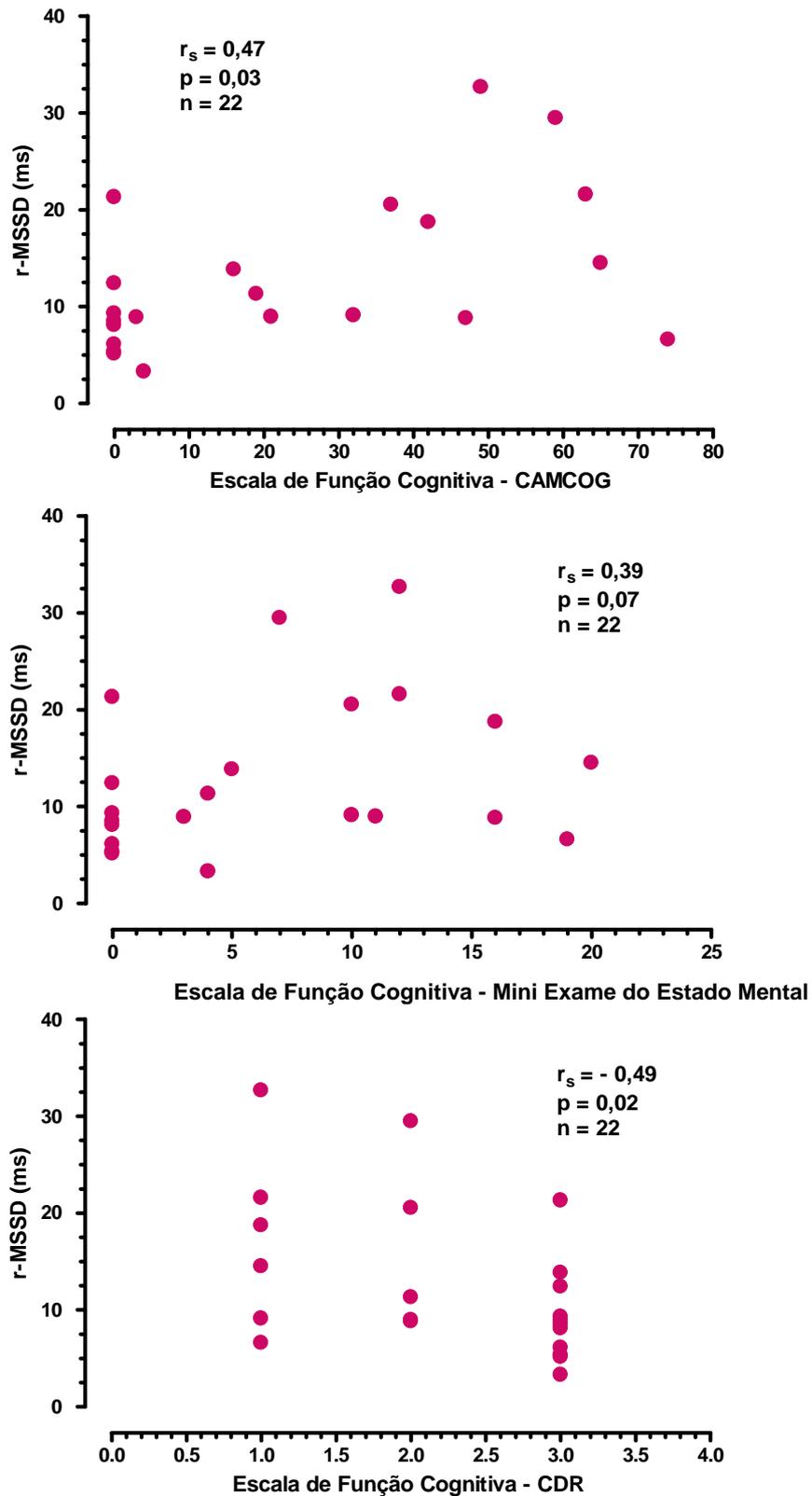


Figura 6: Correlação entre o índice temporal r-MSSD, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura ortostática.
 p : nível de significância
 r_s : correlação de *Spearman*

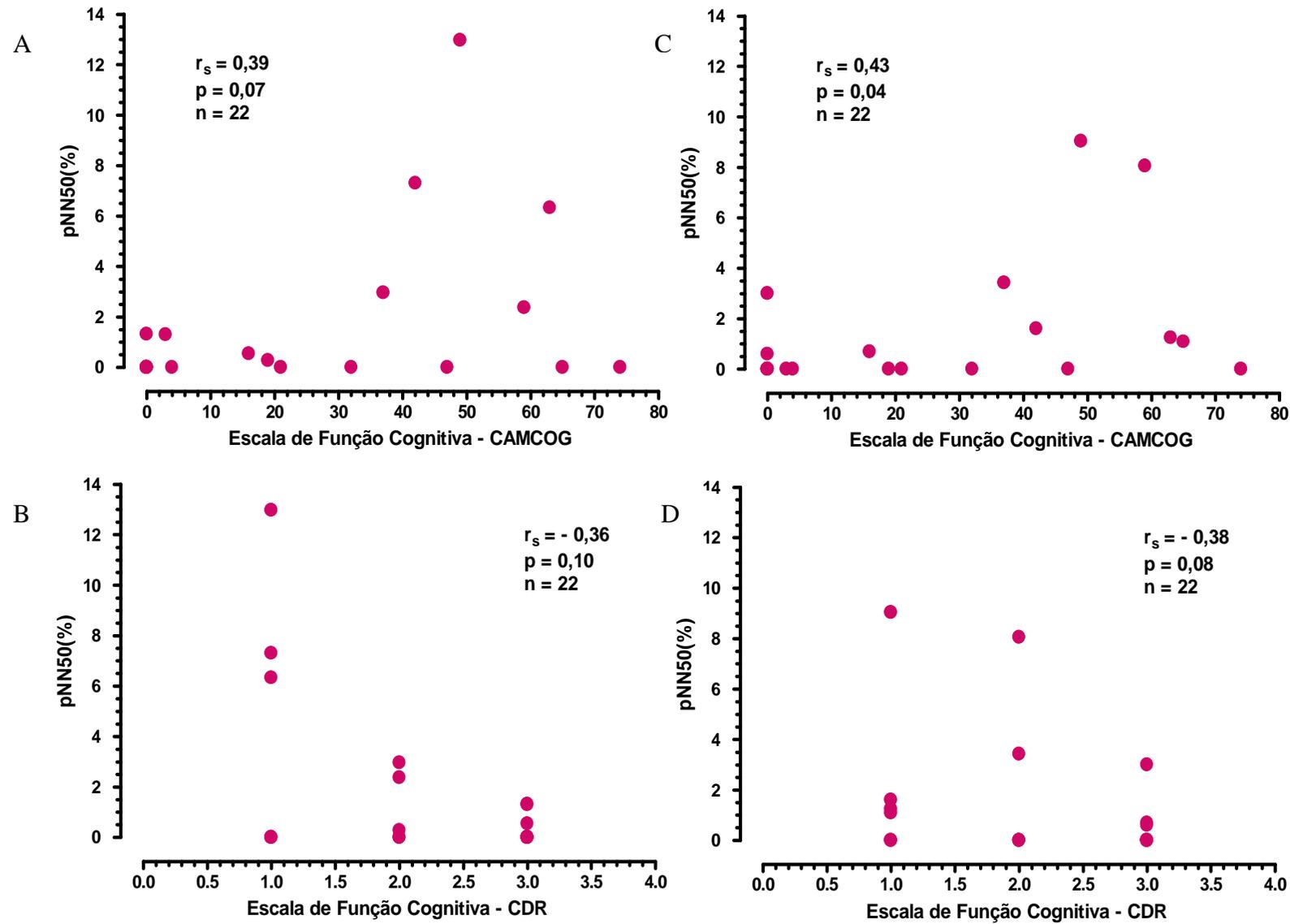


Figura 7: Correlação entre o índice temporal pNN50%, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG e CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina (A e B) e ortostática (C e D).

p : nível de significância pelo teste- t

r_s : correlação de Spearman

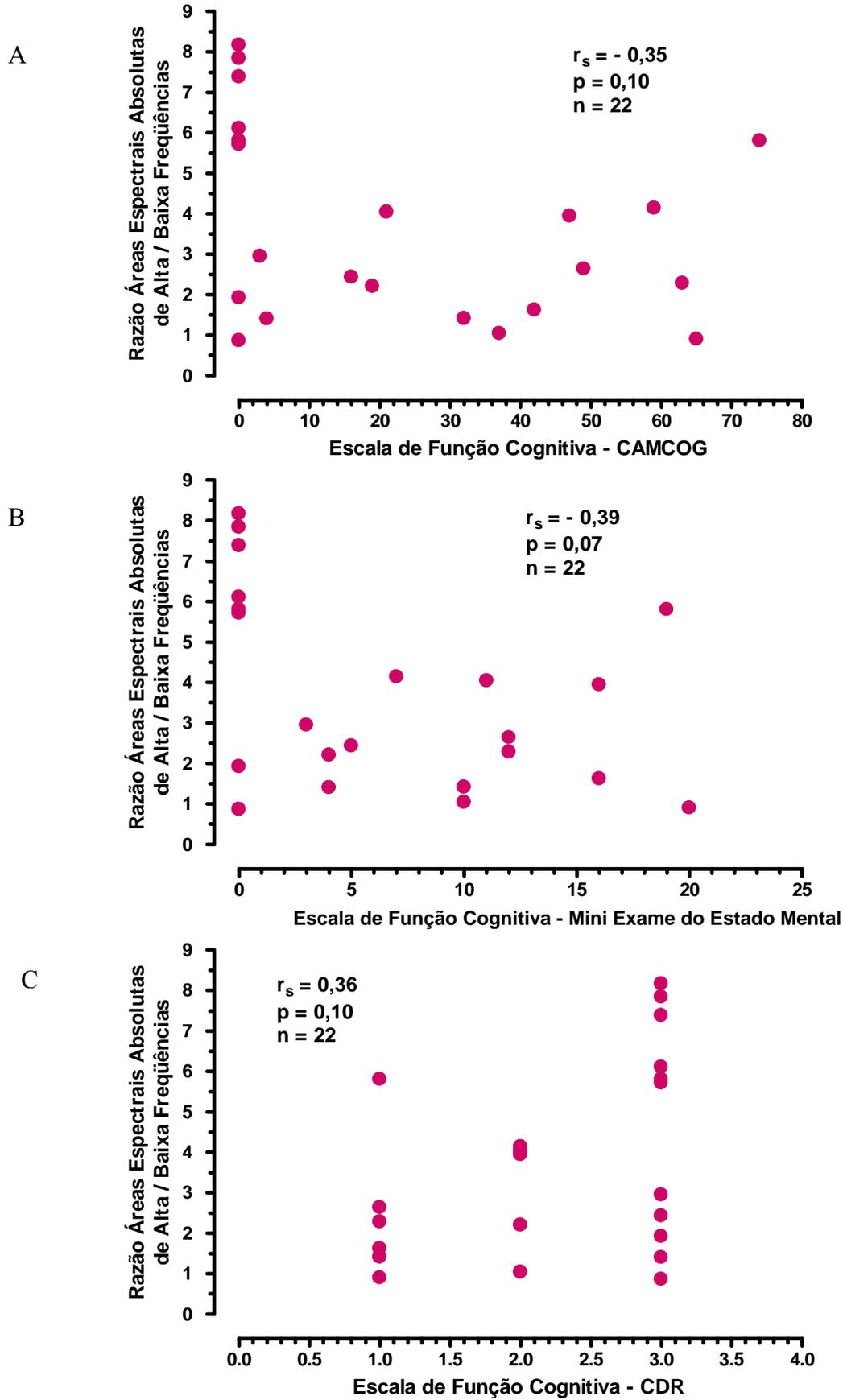
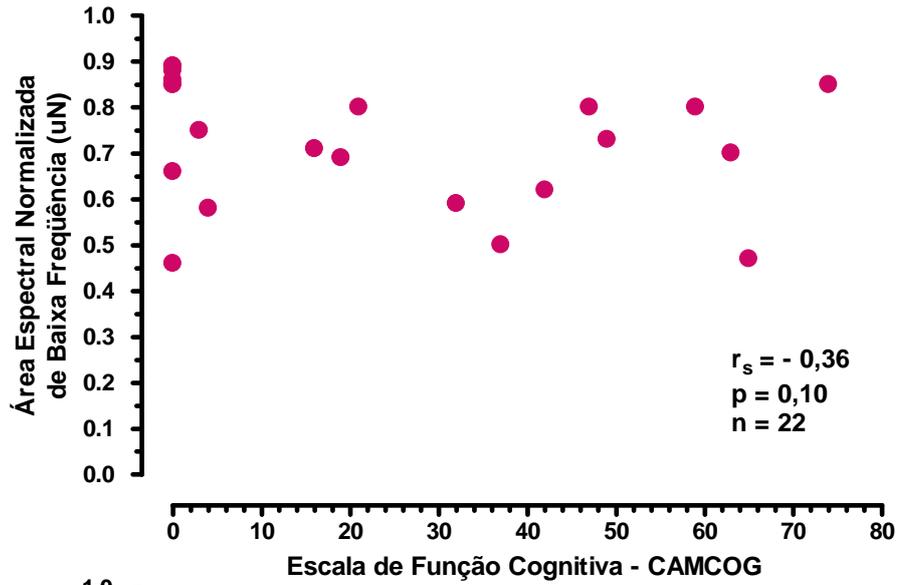
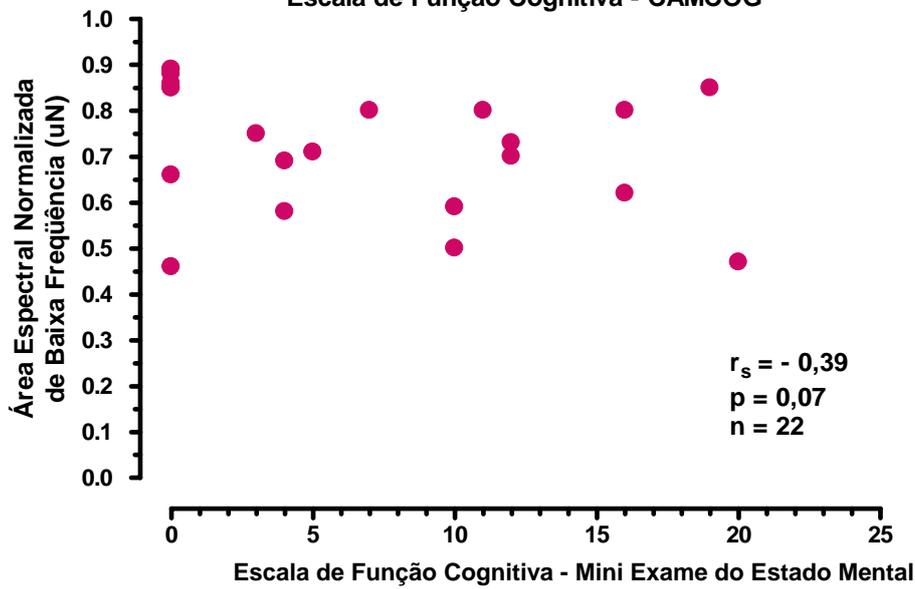


Figura 8: Correlação entre a razão da área espectral absoluta de baixa pela de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação A: CAMCOG, B: MEEM e C: CDR, em uma amostra de 22 indivíduos idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.
 p : nível de significância
 r_s : correlação de Spearman

A



B



C

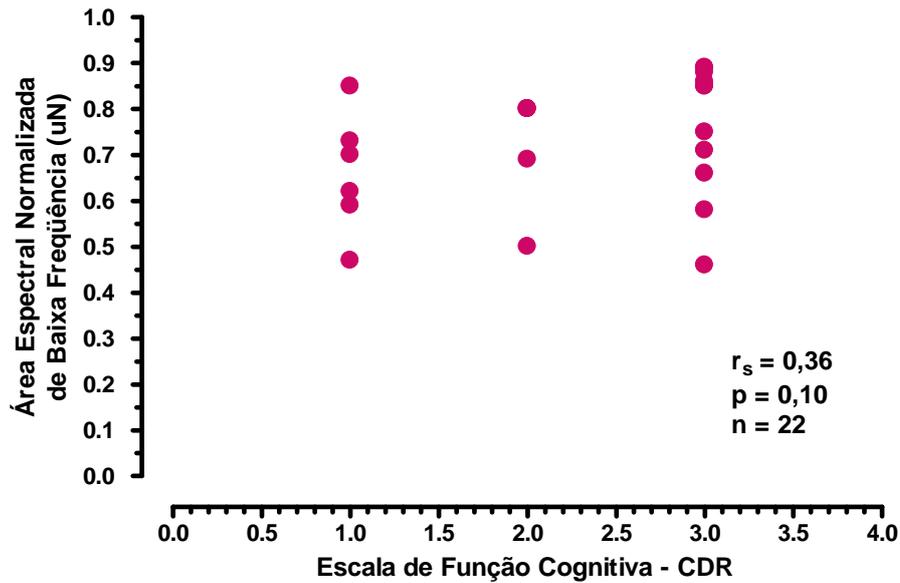


Figura 9: Correlação entre a área espectral normalizada de baixa frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação A: CAMCOG, B: MEEM e C: CDR, em uma amostra de 22 idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.
 p : nível de significância
 r_s : correlação de Spearman

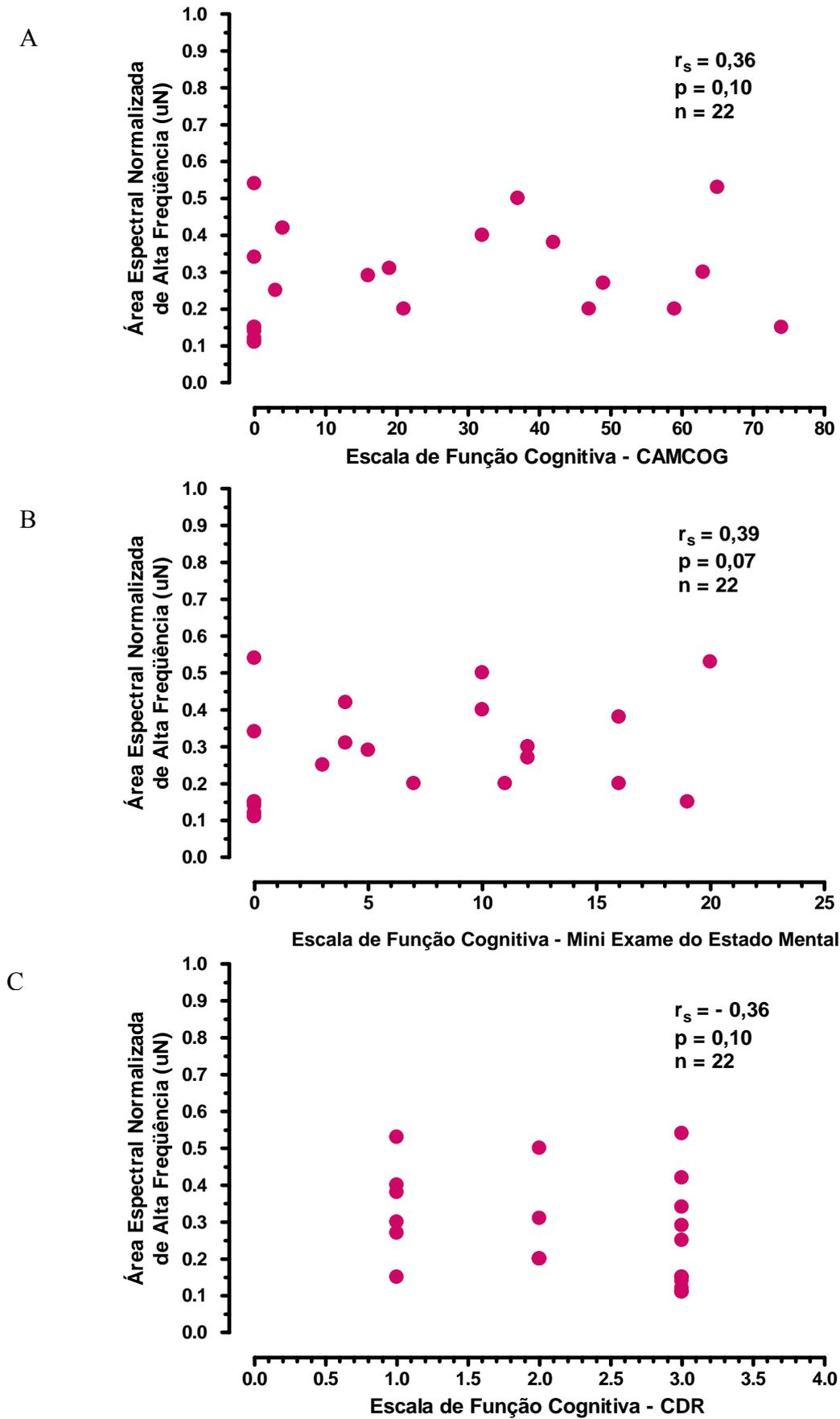


Figura 10: Correlação entre a área espectral normalizada de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação A: CAMCOG, B: MEEM e C: CDR, em uma amostra de 22 idosos com doença de Alzheimer, na postura supina.
 p : nível de significância
 r_s : correlação de Spearman

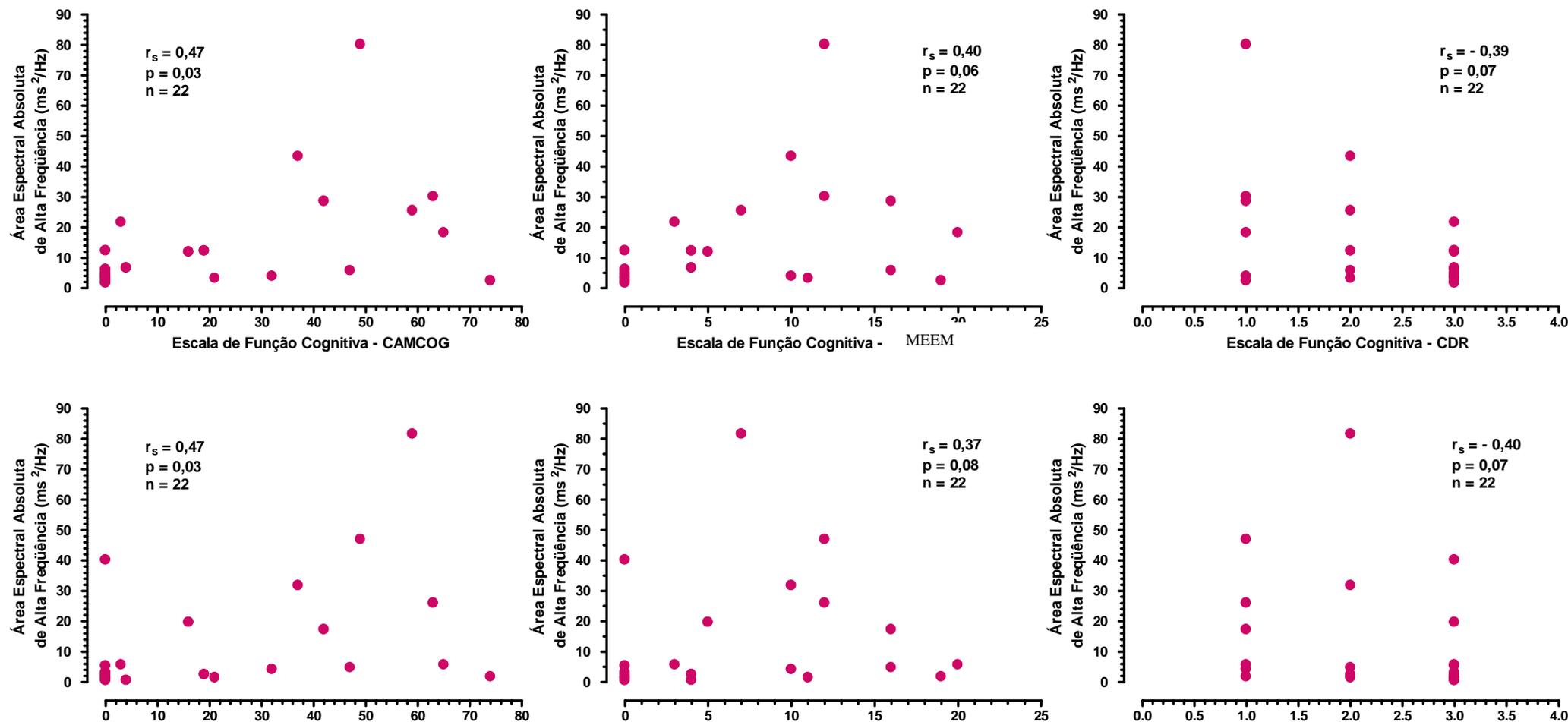


Figura 11: Correlação entre a área espectral absoluta de alta frequência, da variabilidade de uma série de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, e o grau de função cognitiva baseado nas escalas de avaliação CAMCOG, MEEM e CDR, em uma amostra de 22 idosos com doença de Alzheimer, nas posturas supina (acima) e ortostática (abaixo).
 p : nível de significância
 r_s : correlação de *Spearman*

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

Existem várias razões para se estudar a função autonômica cardíaca na doença de Alzheimer. Na população geral, uma alteração na variabilidade da frequência cardíaca é um fator de risco independente, tanto para a mortalidade cardiovascular de uma maneira geral (SCHWARTZ & STONE, 1982; BILLMAN e cols, 1982; MOLGAARD e cols, 1991), como para morte súbita na insuficiência cardíaca (NOLAN e cols, 1998) e na insuficiência coronariana (KLEIGER e cols, 1987). O estudo da função autonômica também tem interesse nos quadros demenciais por ser base de mecanismos de hipotensão arterial altamente prevalente em quadros demenciais (PASSANT e cols, 1997), a qual está associada a quedas, que por sua vez aumenta o risco de fraturas e a taxa de mortalidade (BERGERON e cols, 2006).

Com a introdução da análise computadorizada da variabilidade espontânea da frequência cardíaca no domínio do tempo (análise temporal) e no domínio da frequência (análise espectral), por ser de fácil aplicação e não-invasivo, vem tornando possível sua utilização em várias condições clínicas, inclusive neurológicas, como em pacientes com doença de Alzheimer. Esse método permite caracterizar as atividades absoluta e relativa dos componentes simpático e parassimpático e, assim, o balanço funcional entre ambos (JUNQUEIRA JÚNIOR, 1998; AKSELROD e cols, 1981; POMERANZ e cols, 1985; NATHELSON, 1985; MALLIANI e cols, 1991; STEIN e cols, 1994).

Em 1996, a Sociedade Européia de Cardiologia, juntamente com a Sociedade Norte Americana para Marcapasso e Eletrofisiologia, elaborou um documento tentando estabelecer padrões para a medida da variabilidade da frequência cardíaca, definir sua aplicação clínica e sugerir pesquisas futuras. Um dos objetivos sugeridos para as pesquisas atuais é estudar a variabilidade da frequência cardíaca visando à estratificação de risco de populações de pacientes não só cardiológicos, como também neurológicos, como no acidente vascular cerebral e na esclerose múltipla (NEUBAUER & GUNDERSEN, 1978; PENTLAND & EWING, 1980; KORPELAINE e cols, 1996). Outro é tentar identificar intervenções que possam aumentar o tônus parassimpático e, conseqüentemente, melhorar a sobrevida. Existem poucos trabalhos na literatura avaliando, com esse método, a função autonômica cardíaca em pacientes com doença de Alzheimer (AHARON-PERETZ e cols, 1992; GIUBILEI e cols, 1998; ZULLI e cols, 2005; ALLAN e cols, 2005). Com base nos dados epidemiológicos do aumento de mortalidade cardiovascular em pacientes com alteração da variabilidade da

freqüência cardíaca, a existência de uma disfunção autonômica na doença de Alzheimer pode ser prognosticamente desfavorável.

5.1. Características da amostra estudada

5.1.1 Características clínico-antropométricas e hábitos gerais

A amostra de pacientes com doença de Alzheimer avaliada nesse trabalho foi constituída, principalmente, por mulheres. Esse maior número de mulheres deve-se ao fato de que a expectativa de vida da mulher é maior, sendo, nessa faixa etária, a proporção de 79,3 homens para 100 mulheres, no Distrito Federal (IBGE, 2004). Essa amostra foi selecionada da lista dos pacientes cadastrados até outubro de 2006, no Centro de Medicina do Idoso, do Hospital Universitário de Brasília, que não possuíam evidências clínico-laboratoriais de envolvimento cardíaco ou psiquiátrico crônicos, ou quaisquer outras doenças agudas ou crônicas e que não estavam em uso de nenhuma medicação de uso contínuo, nem apresentavam alterações ao exame de imagem cerebral (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio). Todos os pacientes com doença de Alzheimer preenchiam critérios para esta moléstia, conforme DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), e foram classificados como provável doença de Alzheimer pelo NINCDS/ADRDA (MCKHANN e cols, 1984).

A seleção só dos pacientes classificados como “provável” doença de Alzheimer, foi baseada em dados de literatura (HOGERVORST, 2000) que mostram que, desse modo, podemos aumentar a especificidade para a detecção de doença de Alzheimer confirmada por diagnóstico histopatológico segundo o critério histopatológico do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (MIRRA e cols, 1991). A maior dificuldade diagnóstica nesses pacientes surge, principalmente, com quadros mistos (demência degenerativa associada ao componente vascular concomitante) (COEN e cols, 1994). Kosunen e cols (1996) reforçam o achado de Coen e cols (1994) de que o critério do NINCDS/ADRDA traz uma alta acurácia para o diagnóstico de doença de Alzheimer, mas apresenta dificuldades em identificar as formas mistas. Essa discriminação aumenta com o uso de exames de imagem cerebral, sendo que na presença de exames de imagem do cérebro sem alterações, aumenta-se, consideravelmente, a chance de ser doença de Alzheimer (HOGERVORST e cols, 2000). Visando minimizar a chance de inclusão desses pacientes

com componente vascular em nosso trabalho, excluimos os pacientes que obtiveram pontuação acima de quatro na Escala de Isquemia de Hachinski e os que não tinham exame de imagem com laudo que não fosse normal. Outro problema com relação ao diagnóstico clínico diferencial com outras formas de demência ocorre em pacientes com doença de Alzheimer na forma leve à moderada (classificação pelo CDR), coexistindo com transtornos psiquiátricos (VERHEY e cols, 1993). Em nosso trabalho, os pacientes que apresentavam sintomas neuropsiquiátricos importantes, como agitação ou psicose, foram excluídos de nossa amostra, em razão de estarem em uso de alguma medicação para controle desses sintomas comportamentais ou pela dificuldade em realizar o protocolo clínico nesses doentes. A presença de sintomas neuropsiquiátricos é muito frequente nessa população. Um estudo brasileiro mostra os seguintes dados de prevalência em sessenta pacientes com doença de Alzheimer: apatia estava presente em 53,33% dos casos; depressão em 38,33%; alterações do sono em 38,33; e ansiedade em 25% (TATSCH e cols, 2006). Esses dados são semelhantes aos de outros países, como no estudo de Levy e colaboradores (1996), o qual mostra que em uma consulta isolada 23% a 29% dos pacientes têm sintomas de depressão, 28% a 32% agitação e 12% a 25% psicose. Quando consideramos a frequência acumulada em um ano, observamos que essas taxas aumentam para 50% de depressão, 54% para agitação e 36% para psicose, sendo que a ocorrência de mais de um sintoma é comum (LEVY e cols, 1996).

A amostra de idosos sadios foi constituída por voluntários recrutados da população geral, sem evidências clínicas ou laboratoriais de qualquer doença aguda ou crônica e que também não estavam em uso de nenhuma medicação de uso contínuo. Um dos pontos importantes da discussão em qualquer trabalho diz respeito à definição de indivíduo sadio e a natureza da seleção desses voluntários, particularmente quando se trata de indivíduos idosos. Com relação à função cognitiva, para podermos melhor caracterizar esses indivíduos como não-dementes, acrescentamos ao teste do CAMCOG uma bateria de exames que avaliam a função frontal. A aplicação desses testes, como o teste de *Stroop* (MACLEOD, 1991), que parece ser sensível mesmo em pacientes minimamente dementes (GRADY e cols, 1988; FISHER e cols 1990; SPIELER e cols 1996), serve para aumentar a sensibilidade para detecção de quadros demenciais iniciais em nosso grupo controle. É possível que idosos com comprometimento cognitivo leve, os quais apresentam uma taxa de conversão para demência em três anos de cerca de 46% comparado à taxa de 3,3% em 3 anos em uma população sem comprometimento cognitivo leve, sendo a doença de Alzheimer o tipo mais comum de demência (TSCHANZ e cols 2006), possam ter sido incluídos no grupo de “normais” de

outros trabalhos que não tiveram a preocupação de avaliação da função frontal. Zulli e cols (2005) mostraram que esses pacientes com comprometimento cognitivo leve já apresentam alteração na função autonômica cardíaca.

Com relação à parte orgânica do grupo controle, apesar de ter sido usado um critério rigoroso para a detecção de qualquer doença existente e seleção dos participantes, baseado em termos da história médica, exame físico, eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, ecocardiograma, exames laboratoriais conforme especificado anteriormente e o fato de o indivíduo não usar nenhuma medicação de uso contínuo, não foi feita pesquisa para doença coronariana oculta e, conseqüentemente, não podemos descartar a possibilidade da existência de coronariopatia subclínica, mesmo nos indivíduos com todos os exames normais. Porém, esses critérios de caracterização de indivíduo “sadio”, utilizados no nosso trabalho, são semelhantes aos critérios utilizados por outros pesquisadores (BIGGER JUNIOR e cols, 1995; VAN HOOGENHUYZE cols, 1991).

Em nosso estudo, o grupo de pacientes com doença de Alzheimer apresentou faixa etária (idade média 79,6 anos) estatisticamente superior ($p = 0,0001$) àquela observada no grupo controle (idade média de 68,6 anos). Sabemos que a variabilidade da frequência cardíaca é influenciada pela idade, observando-se, de uma maneira geral, um declínio não-linear dos seus índices, à medida que a população envelhece, mais acentuada após os 60 anos (ELMSTAHL e cols, 1992; CRAFT & SCHWARTZ, 1995; PICCIRILLO e cols, 1995; REARDON & MALIK, 1996; BRODDE e cols, 1998; KUO e cols, 1999; STRATTON e cols, 2003). Shannon e cols (1987) mostraram que o componente de baixa frequência espectral, na posição ortostática, diminui até os 62 anos de idade. Já Reardon & Malik (1996), incluindo em sua amostra indivíduos muito idosos, encontraram uma significativa redução na variabilidade da frequência cardíaca, sem redução significativa no rMSSD. Apesar de haver uma função autonômica significativamente reduzida, Piccirillo e cols (1998), estudando indivíduos acima de 100 anos, mostraram que os centenários têm um índice espectral parassimpático significativamente mais alto, quando comparado com indivíduos de 80-100 anos. Para poder realizar a comparação entre os dois grupos, com diferença de idade estatisticamente significativa, utilizamos um recurso matemático denominado regressão logística múltipla, entre idade e os índices da variabilidade da frequência cardíaca, nas posturas supina e ortostática. Observamos que nos índices razão baixa/alta frequências (posição supina), área normalizada de baixa frequência (supino e ortostático), área normalizada de alta frequência (supino e ortostático), não houve interferência do fator

diferença de idade na comparação dos mesmos.

Com relação às características antropométricas e hábitos gerais da amostra, os dois grupos diferiram significativamente em relação à ingestão de café, que era menor no grupo de doença de Alzheimer. Por isso também todos os indivíduos eram orientados a não ingerir cafeinados, bebidas alcoólicas ou praticarem atividade física vigorosa nas 24h que antecediam a avaliação da função autonômica e cognitiva.

Os grupos não diferiam em relação ao índice de massa corporal (IMC), ao grau de obesidade, ao hábito etílico e atividade física.

Existe relato, na literatura, de que a ingestão de cafeína, agudamente, aumenta os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, diminuindo a frequência cardíaca (VLACHOPOULOS e cols, 2003; PAPAIOANNOU e cols, 2006). Porém as conseqüências de ingeri-la cronicamente ainda necessitam ser melhores caracterizadas com mais estudos, envolvendo um grande número de indivíduos, em diferentes populações. O fato de todos os participantes da pesquisa não ter ingerido qualquer tipo de cafeinado 24 horas antes da avaliação diminui o viés conhecido dessa variável.

Nenhum dos indivíduos, nos dois grupos avaliados, apresentou sintomas diretamente relacionados ao aparelho cardiovascular, neurológico ou qualquer outro sistema. O achado de humor deprimido em dois indivíduos com doença de Alzheimer (escala de depressão geriátrica com pontuação de 5) e um indivíduo do grupo controle (escala de depressão geriátrica com pontuação de 6) pode ter contribuído para um menor desempenho nos testes cognitivos, porém, mesmo considerando uma possível menor pontuação, o indivíduo do grupo de idosos saudáveis, que apresentou 6 pontos na escala de depressão geriátrica, teve um bom desempenho nos testes cognitivos (CAMCOG = 85 e Mini Exame do Estado Mental = 25), considerando sua escolaridade de 4 anos.

Não estavam presentes critérios diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica em nenhum dos dois grupos, sendo que a comparação das médias da pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca não apresentaram diferença estatística (p respectivamente 0,44; 0,63; 0,51; 0,83), sendo os dois grupos homogêneos nesse aspecto.

Os indivíduos que apresentaram hipotensão ortostática, em ambos os grupos, foram excluídos do estudo, pois a hipotensão ortostática é um sinal frequentemente encontrado em idosos, que pode indicar disfunção autonômica. Alguns outros sinais e sintomas de disfunção autonômica são mais difíceis de reconhecer no idoso e, conseqüentemente, de diferenciar das alterações que ocorrem, frequentemente, no envelhecimento. Sintomas de disfunção do

sistema nervoso simpático, como a diminuição de sudorese, palidez, pele seca, fraqueza muscular, e fasciculações e poliúria noturna (THOMSON & MELSON, 1968) não foram relatados em intensidade suficiente em nenhum paciente da nossa amostra, que pudesse preencher os critérios de exclusão definidos.

Em relação aos critérios de exclusão clínicos adotados, como a exclusão dos pacientes com doença de Alzheimer com distúrbios psiquiátricos (agitação, agressividade, outros), altamente prevalentes desde fases iniciais da doença (LEVY e cols, 1996), ou pacientes restritos ao leito, também freqüentemente encontrados em fases avançadas da doença, deveu-se à impossibilidade da realização do protocolo experimental nesses pacientes, mas pode ter sido responsável por não termos uma amostra representativa da doença de Alzheimer em todos seus aspectos fisiopatológicos. A fisiopatologia da doença de Alzheimer não se encontra totalmente conhecida atualmente. Uma série de estudos epidemiológicos dá suporte à hipótese de que fatores cardiovasculares estão envolvidos não só na patogênese da demência vascular, como também no risco do desenvolvimento da doença de Alzheimer (LUCHSINGER e cols, 2005; DESMOND e cols, 1993; CACCIATORE, 1997; SNOWDON 1997; BRETELER e cols 1998; KILANDER e cols, 1998). Borroni e colaboradores (2002) encontraram lesão no endotélio de pacientes com doença de Alzheimer leve, sem moléstias cardiovasculares associadas, sugerindo que o envolvimento vascular poderia ser um componente importante para doença de Alzheimer e não apenas um fator de risco para o desenvolvimento da doença. Outras alterações cardiovasculares, como hipotensão ortostática, presente em cerca de 35 a 50% dos pacientes e hipersensibilidade do seio carotídeo, apresentam uma alta freqüência na doença de Alzheimer (VITIELLO e cols, 1993; JHEE e cols, 1995; PASSANT e cols, 1997; BALLARD e cols, 1998). A própria hipotensão arterial pode ocorrer em consequência da alteração no sistema nervoso autônomo. A pressão arterial é regulada tanto pelo sistema nervoso central, como pelo sistema nervoso autônomo (ELAM e cols, 1984, 1985; BRODY, 1986). Muitos investigadores concordam que apesar da manutenção da pressão arterial em repouso ser primariamente regulada pelo sistema nervoso central (REIS, 1984, 1985; REIS & LEDOUX, 1987), mudanças na pressão arterial, em resposta às mudanças posturais, são reguladas tanto pelo sistema nervoso central (EWING e cols, 1980), quanto pelo sistema nervoso autônomo (HILSTED, 1983). Outras doenças, que também estão relacionadas a um aumento de risco cardiovascular e apresentam uma maior prevalência na doença de Alzheimer, além de hipertensão arterial, a fibrilação arterial, a dislipidemia e o diabetes mellitus (KIVIPELTO e cols, 2002). Com essa íntima relação com

fatores de risco cardiovascular, devemos levar em consideração que, como nosso estudo foi um estudo transversal e não prospectivo, os indivíduos com pior função autonômica cardíaca possam não ter sido incluídos, ou por morte, ou por apresentarem maior morbimortalidade cardiovascular.

5.1.2 Manifestações eletrocardiográficas e exames de imagem

O eletrocardiograma de repouso (12 derivações) apresentou algumas alterações freqüentemente encontradas nos indivíduos na faixa etária acima de 60 anos.

Existe uma grande discussão entre o que seria alteração patológica, ou não, entre as alterações de estrutura e função, que ocorrem no aparelho cardiovascular, à medida que o indivíduo envelhece, na ausência de diagnóstico clínico de doença cardíaca. Entre as alterações que ocorrem freqüentemente em idosos saudáveis, encontram-se o espessamento e a diminuição da elasticidade da parede das artérias, que deixam dúvidas se representam ou não um estágio inicial da aterosclerose. Uma visão atual é considerar essas alterações como mudanças que ocorrem com o processo de envelhecimento, as quais serviriam de substrato para mecanismos fisiopatológicos específicos de algumas doenças, como as obtidas na aterosclerose experimental, para se desenvolver uma doença clínica (LAKATTA & LEVY , 2003a).

Considerando nossa amostra, todos eram assintomáticos e as alterações foram igualmente distribuídas nos dois grupos, sendo, portanto, homogêneos nesse aspecto.

Os exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral) foram realizados apenas nos indivíduos do grupo de doença de Alzheimer, uma vez que o objetivo desse exame era, somente, afastar qualquer outra causa possível de alteração cognitiva como a presença de tumores, hidrocefalia de pressão normal e/ou lesões vasculares. Os exames de imagem cerebral revelaram atrofia em 100% dos casos, bem como, em todos os laudos, referiam “dentro da normalidade para a faixa etária”.

5.1.3 Aspectos ecocardiográficos

Todos os indivíduos dos dois grupos realizaram exame de ecodopplercardiografia, tendo sido feitas comparações qualitativas, já que o objetivo do exame era afastar moléstias

cardíacas, não detectadas pelos exames clínico e eletrocardiográfico. Verificamos uma maior prevalência de disfunção diastólica no grupo com doença de Alzheimer, sem que nenhum deles apresentasse quaisquer sinais ou sintomas de insuficiência do ventrículo esquerdo. Todos os indivíduos avaliados, nos dois grupos, apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior do que 60%.

Benjamin e cols (1992), examinando índices de função diastólica ao ecodopplercardiograma, em 127 indivíduos “rigorosamente” normais, selecionados do estudo de Framingham (*Framingham Heart Study*), com vistas a estabelecer valores de referência em ambos os gêneros, na faixa etária dos 30 aos 80 anos, observaram que a função diastólica muda, drasticamente, com a idade. O pico da velocidade do enchimento precoce, dividido pelo pico do enchimento tardio (velocidade de pico E/A), varia de uma média de $2,08 \pm -0,29$, para indivíduos na terceira década, para $0,84 \pm -0,29$, naqueles na oitava década. Uma velocidade de pico E/A menor que um é anormal em indivíduos com idade inferior a 40 anos, mas ocorre na maioria dos indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos. Essa diminuição, associada à idade na razão E/A ao ecodopplercardiograma, foi idêntica à encontrada no estudo BLSA (*Healthy Baltimore Longitudinal Study on Aging*) (LAKATTA & LEVY , 2003b).

Em nossa amostra, os indivíduos com doença de Alzheimer eram mais idosos que os indivíduos do grupo controle, estando esse padrão de enchimento diastólico dito “disfunção diastólica”, diretamente relacionado à idade. Os achados relativos à variabilidade da frequência cardíaca não foram ajustados para a variável disfunção diastólica tendo em vista sua irrelevância funcional e o fato de já termos feito uma avaliação da possível interferência da idade com a aplicação da regressão logística múltipla.

A comparação de frequência de distribuição das outras variáveis não mostrou diferença estatisticamente significativa, quando aplicado o Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

5.2 Avaliação comparativa da função autonômica cardíaca

Função autonômica cardíaca avaliada por meio da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma - índices no domínio do tempo e da frequência, nas posturas supina e ortostática.

Ao compararmos os índices temporais, obtidos durante a posição de repouso supino, entre os dois grupos estudados, verificamos que não houve diferença estatística entre nenhum desses índices.

Em referência ao comportamento dos índices no domínio da frequência, observamos que houve diferença estatisticamente significativa em relação aos índices: área espectral normalizada de baixa frequência ($p=0,04$), com média maior nos idosos com doença de Alzheimer; área espectral normalizada de alta frequência ($p=0,04$), com média menor nos idosos com doença de Alzheimer; e razão entre as áreas espectrais de baixa/alta frequências ($p=0,05$), com média maior nos idosos com doença de Alzheimer.

O índice área espectral absoluta de alta frequência apresentou significância estatística marginal ($p=0,07$) a ser menor no grupo com doença de Alzheimer, embora, a rigor, não fosse verificada diferença estatística.

Quando aplicamos a regressão logística múltipla entre idade e índices da variabilidade da frequência cardíaca, para os índices na postura supina, observamos que a significância estatística encontrada, ao fazermos a comparação, foi, independente da idade, para os índices área espectral normalizada de baixa frequência ($p=0,03$); área espectral normalizada de alta frequência ($p=0,03$); e razão entre as áreas espectrais de baixa/alta frequências ($p=0,05$), sendo p o valor do coeficiente de regressão para os índices da variabilidade cardíaca. Para o índice área espectral absoluta de alta frequência, que apresentou significância estatística marginal na comparação entre os dois grupos, não podemos afirmar que não houve interferência da idade, uma vez que na regressão logística múltipla entre idade e índices da variabilidade da frequência cardíaca, o valor do p foi igual a 0,30.

A área espectral da banda de baixa frequência expressa interação entre atividade vagal e simpática, utilizando, principalmente, um marcador de atividade simpática. A área espectral da banda de alta frequência é aceita como índice de atividade parassimpática, e a razão baixa/alta frequências (razão entre as bandas de baixa e alta frequências) indica o balanço simpato-vagal propriamente dito (AKSELROD e cols, 1981; PAGANI e cols, 1986; MALIK & CAMM, 1995; ACC/AHA GUIDELINES FOR AMBULATORY

ELETRCARDIOGRAPHY, 1999).

Desta forma, nossos dados indicam: uma redução absoluta da atividade parassimpática cardíaca, expressa pela menor média nos idosos com doença de Alzheimer no índice área espectral normalizada de alta frequência; aumento absoluto da atividade simpática, expressa por uma média maior nos idosos com doença de Alzheimer do índice área espectral normalizada de baixa frequência, e uma alteração no balanço simpátovagal, expresso pela menor média, nos idosos saudáveis, da razão baixa/alta frequências, indicando, também, uma redução relativa da atividade parassimpática e aumento relativo da atividade simpática cardíaca, nesses idosos com doença de Alzheimer.

Ao avaliarmos os índices temporais, durante a posição ortostática, adotada ativamente pelos indivíduos dos dois grupos avaliados, notamos que o índice r-MSSD apresentou significância estatística marginal ($p=0,09$) a ser menor no grupo com doença de Alzheimer, embora, a rigor, não fosse verificada diferença estatística.

Com relação aos índices no domínio da frequência, observamos que houve diferença estatisticamente significativa em relação ao índice área espectral absoluta de alta frequência ($p=0,05$).

Quando aplicamos a regressão logística múltipla entre idade e índices da variabilidade da frequência cardíaca, para os índices na postura ortostática, observamos que a significância estatística encontrada ao fazermos a comparação entre os dois grupos, em relação aos índices área espectral absoluta de alta frequência e o r-MSSD, não pode ser justificada, única e exclusivamente, pela presença da doença, podendo ter havido interferência de idade, uma vez que, na regressão logística múltipla, o valor do p foi respectivamente 0,93 e 0,37.

Em suma, encontramos uma redução absoluta e relativa da atividade parassimpática e aumento relativo e absoluto da atividade simpática nos pacientes com doença de Alzheimer, na postura supina, mas não encontramos diferenças que possam ser justificadas apenas pela presença da doença na comparação entre os dois grupos, na postura ortostática.

Analisando o que ocorre quando o indivíduo assume a posição de pé, a partir do decúbito supino, de forma ativa (por meio de suas próprias forças), observa-se que existe uma ativação do reflexo barorreceptor com concomitante ativação simpática e inibição parassimpática (MARIN-NETO e cols, 1980; BORST e cols, 1982). O ortostatismo pode ser ativo (o próprio paciente assume a posição ortostática) ou passivo (a posição é obtida com ajuda de uma mesa de inclinação), também chamado *head-up tilt test*. Visa a avaliar a função

autonômica, principalmente pela ativação simpática e concomitante inibição vagal desencadeada, via reflexo do exercício (fase inicial no modo ativo) e barorreflexo (ambos os modos) (EWING e cols, 1980; BORST e cols, 1982; GRUBB e cols, 1991; RUBIN e cols, 1993; KAPOOR e cols, 1994; LIPPMAN e cols, 1995). A adoção ativa da postura ortostática determina respostas reflexas da frequência cardíaca, induzidas por modificações sinérgicas das atividades simpática e parassimpática (CARVALHO & JUNQUEIRA JÚNIOR, 1996). Durante a mudança de decúbito para posição ortostática, ocorre no indivíduo adulto um acúmulo de mais de 500 ml de sangue nos membros inferiores e vísceras abdominais, acarretando uma redução do retorno venoso e uma tendência à queda da pressão arterial (CASTRO e cols, 1992a). Tal modificação induz, por meio principalmente do barorreflexo arterial, ativação simpática e inibição vagal, provocando elevação da frequência cardíaca, aumento do inotropismo e vasoconstrição periférica, cujo resultado, em indivíduos saudáveis, é um discreto aumento da pressão arterial média e diastólica e pouca ou nenhuma alteração da pressão arterial sistólica. Além do mecanismo barorreflexo, quando a mudança postural é obtida de forma ativa (voluntariamente pelo próprio indivíduo), ocorre uma inibição vagal induzida pelo reflexo do exercício (CASTRO e cols, 1992a, 1992b). Quando o indivíduo se levanta da posição deitada e assume a posição ereta, existe um aumento do tônus vasomotor e da frequência cardíaca, mediado pelo sistema nervoso simpático, demonstrado pela sua ausência, quando se coloca pacientes simpatectomizados na posição vertical passiva. O aumento da atividade simpática, na posição ortostática, em voluntários saudáveis, é responsável pelo aumento da área espectral na banda de baixa frequência (POMERANZ e cols, 1985). Em nosso trabalho, na presença do estímulo simpático, causado pelo ortostatismo, observamos que os pacientes com doença de Alzheimer não diferiram dos idosos normais com relação à comparação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca.

Existem poucos trabalhos e resultados controversos na literatura acerca da função autonômica na doença de Alzheimer. Em parte, esses achados discrepantes podem ser explicados pelos diferentes índices e faixas de frequência espectrais, usados para avaliação da função autonômica. O fato da utilização de diferentes definições das faixas de frequência e de unidades normalizadas poder levar a resultados discordantes foi apontado pelo consenso (TASK FORCE, 1996).

Os presentes achados encontram-se em concordância com outros trabalhos da literatura.

Aharon-Peretz e colaboradores (1992), usando análise espectral da variabilidade da

freqüência cardíaca em 20 pacientes com doença de Alzheimer, encontraram diferença na amplitude de pico da onda ao tacograma, estando a mesma, muito diminuída, no grupo com doença de Alzheimer. Encontraram também uma relativa diminuição da atividade parassimpática cardíaca e aumento da atividade simpática, nos pacientes com doença de Alzheimer, tanto na postura supina, como ortostática.

GIUBILEI e cols (1998) avaliaram a variabilidade da freqüência cardíaca, por meio da análise espectral, em 12 pacientes, com provável doença de Alzheimer, comparada com 10 controles, em repouso supino e, subsequentemente, durante o ortostatismo passivo (*head-up tilt test a 70°*), antes e após um mês do uso de um inibidor da acetilcolinesterase. Dosaram, também, a atividade da acetilcolinesterase em eritrócitos, no início e fim do estudo. Encontraram achados sugestivos de disfunção autonômica nos pacientes com doença de Alzheimer. Foi encontrada uma marcada redução do espectro total e das áreas absolutas (não nas normalizadas) de baixa e alta freqüências, comparada com o grupo controle, na posição supina e na postura ortostática, após teste de inclinação passiva (*head-up tilt test*), antes do uso do inibidor da acetilcolinesterase. Observou-se no grupo com doença de Alzheimer uma ausência da resposta fisiológica ao ortostatismo, com uma diminuição no espectro total, porém sem alteração em nenhum de seus componentes (áreas de baixa e alta freqüências). Essa ausência de resposta fisiológica foi revertida, após o uso do inibidor da acetilcolinesterase, após o teste de inclinação passiva, a área normalizada de baixa freqüência aumentou e a de alta freqüência diminuiu, bem como a razão das áreas espectrais de baixa/alta freqüências mostrou um aumento significativo. Em repouso supino, após o uso do inibidor da acetilcolinesterase, não houve mudança significativa em nenhum índice espectral. Não foi encontrada correlação entre os níveis de atividade da acetilcolinesterase em eritrócitos e os índices de variabilidade cardíaca nos controles, nem nos pacientes com doença de Alzheimer, em repouso supino. No entanto a modificação na área espectral de baixa freqüência, induzida pelo ortostatismo passivo, mostrou correlação significativa. Esses achados sugerem uma alteração na função autonômica cardíaca em pacientes com doença de Alzheimer, com redução tanto na atividade parasimpática como simpática, caracterizada por redução na área espectral total e nas áreas absolutas de baixa e alta freqüências, com uma melhora, principalmente, na postura ortostática, após o uso dos inibidores da acetilcolinesterase. O achado de redução na atividade simpática mostra-se em contraste com nossos achados e os de Aharon-Peretz e colaboradores (1992). O fato da redução da atividade simpática ser baseada na diferença da área espectral absoluta de baixa freqüência e não na área normalizada de baixa

freqüência, como no nosso trabalho, sugere que possa ter havido interferência da área espectral de muito baixa freqüência, a qual ainda apresenta interpretação controversa. A área normalizada representa o valor relativo de cada componente, em proporção ao espectro total, subtraído o componente da área espectral de muito baixa freqüência. A normalização tende a minimizar o efeito das mudanças no espectro total nos valores dos componentes de baixa e alta freqüência. A representação das áreas espectrais de baixa e alta freqüência em unidades normalizadas enfatiza o controle e balanço dos dois braços do sistema nervoso autônomo (TASK FORCE, 1996).

No estudo de ZULLI e cols (2005), avaliou-se a variabilidade da freqüência cardíaca com medidas de longa duração (Holter de 24 horas) e a dispersão do intervalo QT (índice de heterogeneidade na repolarização ventricular), por meio do eletrocardiograma de 12 derivações, em 33 pacientes com doença de Alzheimer, 29 controles sadios e 39 indivíduos com comprometimento cognitivo leve. Observaram que tanto a doença de Alzheimer, quanto o comprometimento cognitivo leve, foram associados com maiores valores na dispersão do intervalo QT e menor variabilidade da freqüência cardíaca, caracterizada por diminuição na área espectral total, área espectral de baixa e de alta freqüência. Houve correlação entre os valores do Mini Exame do Estado Mental e a pontuação no teste ADAS-Cog, com a área espectral de alta freqüência e a dispersão no intervalo QT corrigido. Uma limitação desse estudo, apontada pelos próprios autores, foi a inclusão de indivíduos com hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo, distribuídos nos três grupos.

ELMSTAHL e cols (1992), estudando 24 idosas com doença de Alzheimer em fase avançada (19 só conseguiam andar com ajuda), por meio da medida das alterações da freqüência cardíaca e da pressão arterial ao teste de inclinação passiva, encontraram um maior índice de aceleração (intervalo R-R médio, em repouso antes do teste, menos o menor intervalo R-R, após a inclinação passiva *-head-up tilt test*, dividido pelo intervalo R-R médio, em repouso) e menor índice de desaceleração (maior intervalo R-R, menos o menor intervalo R-R, após a inclinação passiva, dividido pelo intervalo R-R médio, em repouso) da freqüência cardíaca em resposta ao teste. O grupo com doença de Alzheimer apresentava uma pressão arterial sistólica e diastólica menor que o grupo controle, bem como uma maior queda na pressão arterial sistólica ao ortostatismo. A freqüência cardíaca aumentou significativamente nos dois grupos, havendo um maior aumento nos pacientes com Alzheimer, reforçando nosso achado de que não há depressão simpática nesses pacientes. O achado de um índice de desaceleração menor no grupo de pacientes com doença de Alzheimer pode indicar uma

disfunção vagal.

ALGOTSSON e cols (1995), estudando 29 pacientes com doença de Alzheimer, por meio da manobra de Valsalva, ortostatismo passivo (*head-up tilt test*) e inspiração profunda, reforçaram os achados de Elmstahl e cols (1992), sugerindo uma disfunção autonômica afetando tanto o parasimpático, como o simpático. Devido aos métodos empregados (manobra de Valsalva e inspiração profunda), os testes requeriam considerável colaboração por parte dos pacientes, sendo, por isso, os resultados, influenciados pelo estado cognitivo do paciente.

WANG e cols (1994), avaliando 23 pacientes com doença de Alzheimer, encontraram uma função parassimpática deprimida nesse grupo de pacientes, em repouso e à inspiração profunda, caracterizada por uma variação do intervalo R-R deprimida.

Resultados conflitantes foram encontrados por ALLAN e cols (2005), estudando 34 pacientes com quadros demenciais (14 indivíduos com presumível doença de Alzheimer e 20 indivíduos com demência vascular) e 80 controles de ambos os gêneros. Não acharam diferenças significantes entre os três grupos, quando comparadas às médias do intervalo R-R, área espectral total, área espectral de muito baixa frequência, baixa frequência e alta frequência, mesmo considerando o grupo de demência vascular mais idoso que os controles. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que, nesse estudo, foi incluído, no grupo controle, pacientes hipertensos, diabéticos e com doença coronariana isquêmica, o que, por si só, poderia justificar o fato de não encontrar diferenças entre os dois grupos.

Outro trabalho, um pôster, apresentado no congresso da Sociedade Americana de Geriatria (DE COCK e cols, 1998), envolvendo 14 idosos considerados normais e 10 com provável doença de Alzheimer, não encontrou diferença estatisticamente significativa na comparação da análise temporal e espectral realizada com Holter de 24h. A princípio, as medidas da variabilidade da frequência cardíaca de longo prazo (24 horas) poderiam ser mais sensíveis em detectar alterações da função autonômica. As medidas da variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo (cinco minutos) podem falhar em detectar tendências diurnas na frequência cardíaca. Em grupos de alcoólatras e pacientes com neuropatia diabética, o cálculo da variabilidade da frequência cardíaca, por um período de 24h, foi mais sensível em detectar anormalidades na função autonômica que a medida por curtos períodos de tempo (MALPAS & MALING, 1990; MALPAS e cols, 1991). Infelizmente, não tivemos acesso à descrição detalhada do método desse trabalho, porém o pequeno número de indivíduos é, certamente, uma de suas limitações. Devemos lembrar, também, outro fato de extrema importância para a interpretação de qualquer trabalho envolvendo comparações entre

grupos de indivíduos idosos: é que estamos trabalhando com uma faixa etária em que a função autonômica encontra-se deprimida em consequência do envelhecimento (REARDON & MALIK, 1996; STRATTON e cols, 2003), em um patamar onde praticamente não pode ser mais diminuída e, conseqüentemente, as diferenças que houver serão muito mais sutis. Por essa razão, incluímos, na discussão de vários índices da variabilidade da frequência cardíaca, uma faixa considerada significância estatística marginal (quando a probabilidade de sua casualidade for menor ou igual a 10% e maior que 5%), além da faixa de significância estatística habitual (menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$)).

O presente trabalho não teve como objetivo fazer análise da função autonômica dentro do mesmo grupo, nas posições supina e ortostática, e conseqüentemente não pode identificar os fatores causais de não encontrarmos diferenças, quando comparamos os indivíduos com doença de Alzheimer com idosos saudáveis, na postura ortostática. Uma especulação seria que a adoção da postura ortostática melhoraria o balanço autonômico do paciente com doença de Alzheimer, e apesar da variabilidade da frequência cardíaca manter-se deprimida, ficaria “mais semelhante” ao dos indivíduos saudáveis. Serão necessários mais estudos para poder responder a essa pergunta, cuja confirmação teria aplicação clínica de ordem prática, orientando os idosos com doença de Alzheimer a permanecerem mais tempo em pé.

5.3 Correlação das variáveis cognitivas com a variabilidade do intervalo R-R do eletrocardiograma, nos domínios do tempo e da frequência.

Ao correlacionarmos os índices temporais e espectrais com a função cognitiva, avaliada por meio do CAMCOG, observamos que houve uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre os índices pNN50, postura ortostática ($p=0,04$); r-MSSD, em ortostatismo ($p=0,03$); e área absoluta de alta frequência, tanto na postura supina ($p=0,03$), como ortostática ($p=0,03$). Existe, também, uma significância estatística marginal com correlação positiva com os índices pNN50, postura supina ($p=0,07$), área normalizada de alta frequência, em supino ($p=0,10$), uma correlação negativa, também com significância estatística marginal entre a área normalizada de baixa frequência em supino ($p=0,10$) e a razão baixa/alta frequência, em postura supina ($p=0,10$).

Em referência à correlação dos índices temporais e espectrais com a função

cognitiva, avaliada por meio do MEEM, observa-se que houve uma significância estatística marginal com correlação positiva entre os índices r-MSSD, em ortostatismo ($p=0,07$); área absoluta de alta frequência, na postura supina ($p=0,06$) e ortostática ($p=0,08$); área normalizada de alta frequência, em supino ($p=0,07$); uma significância estatística marginal com correlação negativa com os índices área normalizada de baixa frequência, supino ($p=0,07$); e razão baixa/alta frequência, na postura supina ($p=0,07$).

Quando fazemos correlação dos índices da variabilidade cardíaca com a cognição avaliada por meio do CRD, observamos uma correlação negativa com o r-MSSD, em postura ortostática ($p=0,02$), uma significância estatística marginal à correlação negativa com pNN50, supino e ortostático (p respectivamente 0,10 e 0,08); área absoluta de alta frequência, supino e ortostático (p respectivamente 0,07 e 0,07); área normalizada de alta frequência, supino ($p=0,10$); uma significância estatística marginal à correlação positiva com os índices área normalizada de baixa frequência, supino ($p=0,10$) e razão baixa/alta frequências, supino ($p=0,10$).

Os índices temporais r-MSSD e a pNN50, além de serem altamente correlacionados entre si, têm, também, elevado grau de correlação com a área espectral da banda de alta frequência, sendo, por esses motivos, considerados como indicadores de atividade parassimpática sobre o coração (ACC/AHA GUIDELINES FOR AMBULATORY ELETROCARDIOGRAPHY, 1999).

Desta forma, nossos dados indicam uma correlação positiva com os índices marcadores da atividade parassimpática cardíaca, quando a cognição foi avaliada pelo CAMCOG (pNN50 postura ortostática; r-MSSD em ortostatismo; área absoluta de alta frequência, tanto na postura supina, como ortostática) e uma significância estatística marginal à correlação negativa com os índices que indicam atividade simpática cardíaca (área normalizada de baixa frequência supino e a razão baixa/alta frequência em postura supina). Alguns índices marcadores de atividade parassimpática (pNN50 postura supina e a área normalizada de alta frequência em supino) não atingiram significância estatística, mas indicaram uma significância estatística marginal à correlação positiva. Esses achados equivalem a dizer que quanto melhor a cognição, maior atividade parassimpática.

Quando a cognição foi avaliada pelo MEEM, houve significância estatística marginal à correlação positiva com índices marcadores de atividade parassimpática cardíaca (r-MSSD, em ortostatismo; área absoluta de alta frequência, na postura supina e ortostática; área normalizada de alta frequência, supino) e correlação negativa com os índices que indicam

atividade simpática cardíaca (área normalizada de baixa freqüência, supino; e razão baixa/alta freqüência, na postura supina). Esses achados também equivalem a dizer que quanto existe uma tendência a quanto melhor a cognição, maior atividade parassimpática e menor atividade simpática.

Quanto à correlação feita entre os índices temporais e espectrais com a função cognitiva, agora avaliada por meio do CDR (lembrando que essa escala representa o grau de gravidade da doença, portanto quando maior o índice, pior a cognição), observamos uma correlação negativa com o r-MSSD (ortostático); uma significância estatística marginal à correlação negativa com pNN50 (supino e ortostático); e área absoluta de alta freqüência (supino e ortostático), que denotam atividade parassimpática cardíaca; uma significância estatística marginal à correlação positiva com índices marcadores de atividade simpática cardíaca (área normalizada de baixa freqüência e razão baixa/alta freqüências). Esses achados também equivalem a dizer que quanto melhor a cognição, maior atividade parassimpática e menor atividade simpática.

Entretanto, por ser um estudo transversal, não nos permite afirmar que o gradiente encontrado entre a severidade do declínio cognitivo e a função autonômica é devido ao processo demencial, necessitando de mais estudos nessa área.

Recentemente, em publicação de um pôster, KIM e cols, (2006), analisando dados de 389 participantes que realizaram análise da variabilidade da freqüência cardíaca e que possuíam pontuação no Mini Exame do Estado Mental menor que 24, do estudo *Women's Health and Aging Study I*, encontraram uma alta prevalência de diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca nos indivíduos com déficit cognitivo, mesmo após ajuste para as características clínicas e demográficas, ou seja, foi independentemente associado com declínio cognitivo.

IDIAQUEZ e colaboradores (2002) encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre função autonômica e escores em testes psicométricos (escala de Blessed – escala comportamental para demência e Mini Exame do Estado Mental), com uma piora cognitiva positivamente correlacionada a uma piora da modulação autonômica.

Uma possível explicação para a disfunção autonômica na doença de Alzheimer seria o controle deficiente central (disfunção cortical e/ ou hipotalâmica) do sistema nervoso autônomo (MANN e cols, 1981; MCDUFF & SUMI, 1985; SPARKS e cols, 1988). A doença de Alzheimer está associada à perda neuronal progressiva nas áreas de associação do córtex cerebral, região límbica e do tronco cerebral (CUMMINGS, 1996). Essas regiões apresentam

íntima associação com o controle do sistema nervoso autônomo.

Idiaquez e colaboradores (2002), sugerem que o fato de os pacientes com doença de Alzheimer apresentarem uma razão 30:15 alterada e uma variação da frequência cardíaca, à inspiração profunda (consiste em o paciente permanecer em posição supina, quieto, e respirar profundamente, a uma frequência de seis inspirações por minuto), normal, sugere que o mecanismo envolvido seria central, sendo a causa, possivelmente, a falta de um comando inibitório, proveniente, presumivelmente, do córtex frontal e temporal.

Outro estudo, (BALLARD e cols, 1998), mostrou uma hipersensibilidade do seio carotídeo em pacientes com doença de Alzheimer. A presença de uma resposta cardioinibitória do seio carotídeo mostra que a estimulação vagal no tronco cerebral está preservada em pacientes com doença de Alzheimer. Sjogren e cols (2002), em um estudo piloto, com dez pacientes, encontraram um efeito positivo na cognição com a estimulação do nervo vago, em pacientes com doença de Alzheimer, sugerindo sua relação com o controle central.

Todavia, existem evidências indicando que outros tecidos, além do cérebro, também são afetados na doença de Alzheimer (BAKER e cols, 1988), sugerindo que a disfunção do sistema nervoso autônomo possa ser também em virtude de alterações periféricas. Outros estudos relatam alterações colinérgicas em tecidos periféricos, como por exemplo, os níveis de acetilcoenzima A diminuídos em eritrócitos de pacientes com doença de Alzheimer (CHIPPERFIELD e cols, 1981; PERRY e cols, 1982), e a deficiência de fator diferenciador colinérgico em fibroblastos de pacientes com doença de Alzheimer, sugerindo que a doença de Alzheimer seria uma doença sistêmica, envolvendo, inclusive, células não-neuronais fora do cérebro (KESSLER, 1978). Giubilei e cols (1998) sugerem que a presença de disfunção autônoma em pacientes com doença de Alzheimer deve ser devido a um déficit colinérgico periférico.

Nosso estudo não permite a localização do mecanismo patogênético, sendo possível, inclusive, que mais de um fator (central e periférico) esteja presente no mesmo paciente e diferentes explicações possam ser relevantes em casos distintos.

A continuação da investigação da função autônoma e sua relação com a doença de Alzheimer deve ser estimulada, pois seus resultados podem ter muitas implicações na prática clínica futura, como por exemplo: (a) de acordo com dados clínicos e epidemiológicos, a confirmação dessas alterações cardiovasculares, em pacientes com doença de Alzheimer, pode significar um maior risco de morte súbita; (b) a relação entre alterações no sistema

nervoso autônomo e o grau do comprometimento cognitivo sugere a possibilidade de que a instabilidade do sistema cardiovascular pode contribuir para o declínio cognitivo; (c) a disfunção autônoma possa fazer parte de um quadro inicial da doença de Alzheimer, ou talvez, possa acelerar e/ou piorar a progressão da doença, podendo, inclusive, servir como marcador prognóstico.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A avaliação de um grupo de 22 pacientes com doença de Alzheimer, nos estágios moderado a grave da moléstia, em comparação com 24 voluntários idosos saudáveis (não dementes), em que os pacientes com doença de Alzheimer apresentaram, significativamente, maior média de idade do que o grupo de idosos sadios e não se diferenciaram quanto à presença de sintomas cardiovasculares/neurológicos ou gerais, exames laboratoriais e índice de massa corporal, permite-nos afirmar:

1. A avaliação da função autonômica cardíaca, utilizando a análise da variabilidade dos intervalos R-R do eletrocardiograma (ECG), nos domínios do tempo e da frequência, em procedimentos de curta duração, admite as seguintes considerações:

1.1 Na postura supina, analisando de forma combinada os índices temporais e espectrais, verificamos que houve diferença estatisticamente significante com média mais elevada nos idosos com doença de Alzheimer na área espectral normalizada de baixa frequência, traduzindo uma maior atividade simpática nesses indivíduos e uma maior média nos idosos sadios da área espectral normalizada de alta frequência, além de maior razão entre as áreas espectrais baixa/alta frequências nos idosos com doença de Alzheimer, mostrando uma depressão na atividade parassimpática cardíaca nos pacientes com doença de Alzheimer, em relação aos idosos sadios. Esses achados são independentes da diferença de idade entre os grupos, como podemos observar na tabela de regressão logística múltipla. Existe também uma significância estatística marginal em relação à área espectral absoluta de alta frequência em apresentar uma média maior nos idosos sadios, reforçando o achado de depressão parassimpática nos pacientes com doença de Alzheimer. Contudo, com relação a este último índice (área espectral absoluta de alta frequência, supino) não podemos garantir que não houve influência da idade.

1.2 No ortostatismo ativo, fazendo uma análise combinada dos índices temporais e espectrais, verificamos, também, depressão na atividade parassimpática cardíaca nos pacientes com doença de Alzheimer, em relação aos idosos sadios, caracterizada por uma área absoluta de alta frequência, com média significativamente menor nos indivíduos com doença

de Alzheimer, e uma significância estatística marginal a um menor índice r-MSSD nesses pacientes. Porém, em relação a esses dois índices, também não podemos garantir que o efeito não tenha sofrido influência da idade.

Em resumo, constatamos, utilizando a variabilidade da frequência cardíaca (domínios do tempo e da frequência), desarranjos no controle autonômico do coração neste grupo de pacientes com doença de Alzheimer, onde se destacam anormalidades na função parassimpática, com depressão absoluta e relativa e uma tendência a uma maior atividade simpática cardíaca, na posição supina, independente da idade.

Desse modo, esse achado, indicando uma disfunção autonômica cardíaca nos pacientes com doença de Alzheimer, traduzida por um aumento da atividade simpática e depressão absoluta e relativa da ação parassimpática sobre o coração, na postura supina, possa contribuir para melhor compreensão dessa moléstia em todo seu aspecto. Podemos especular que essa disfunção autonômica cardíaca, verificada em nosso estudo, possa ser fator contributivo como marcador periférico da doença de Alzheimer e, talvez, contribuir para o diagnóstico precoce e evolução do processo demencial. Esses achados precisam ser confirmados com mais estudos, envolvendo mais pacientes em diferentes estágios de gravidade da doença.

2. As correlações entre os índices temporais e espectrais da variabilidade da frequência cardíaca com variáveis cognitivas, nos dois grupos avaliados, possibilitam as seguintes considerações:

2.1 Foram constatadas correlações positivas e estatisticamente significativas entre a área espectral absoluta de alta frequência (marcador de atividade parassimpática), tanto na posição supina como ortostática, e a função cognitiva avaliada por meio do CAMCOG e uma significância estatística marginal à correlação positiva entre os índices pNN50 na posição supina e área normalizada de alta frequência na postura supina, também marcadores de atividade parassimpática, quando correlacionadas com a pontuação nos testes do CAMCOG. Existe também uma significância estatística marginal à correlação negativa entre a pontuação no CAMCOG e os índices área normalizada de baixa frequência na posição supina e a razão baixa/alta frequências espectrais na postura supina. Isso equivale dizer que quanto melhor a função cognitiva, maior atividade parassimpática.

2.2 Foram constatadas significâncias estatísticas marginais a correlações positivas entre o r-MSSD na postura ortostática; área espectral absoluta de alta frequência na postura supina e ortostático; área normalizada de alta frequência, na postura supina (marcadores de

atividade parassimpática), e a função cognitiva avaliada por meio do MEEM e uma significância estatística marginal à correlação negativa entre os índices área normalizada de baixa frequência na posição supina (marcador de atividade simpática) e correlação negativa com a razão baixa/alta frequências espectrais em posição supina, quando correlacionadas com a pontuação nos testes do MEEM. Esses achados equivalem dizer que há uma tendência de quanto melhor a função cognitiva, maior atividade parassimpática e menor atividade simpática.

2.3 As correlações entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e a pontuação do CDR mostraram: correlação negativa e estatisticamente significativa entre o rMSSD em postura ortostática, e significância estatística marginal à correlação negativa entre o pNN50 (posturas supina e ortostática); a área absoluta de alta frequência (posturas supina e ortostática); área normalizada de alta frequência posição supina, marcadores de atividade parassimpática. Existe também significância estatística marginal à correlação positiva entre os índices área normalizada de baixa frequência (postura supina) e razão baixa/alta frequências espectrais (postura supina) e a pontuação no CDR. Isso equivale dizer que há uma tendência de quanto maior atividade parassimpática e menor atividade simpática, menor o CDR. Como o CDR é uma escala de gravidade da demência, quanto maior a pontuação no CDR, pior a cognição. Resumindo, esses achados reforçam, nesse grupo de idosos, o que foi encontrado com as duas outras escalas (CAMCOG e MEEM), que quanto melhor a função cognitiva, maior atividade parassimpática e menor atividade simpática.

Nessa análise de correlação entre a função autonômica e a função cognitiva, mais uma vez fica claro que as diferenças encontradas são sutis, em função de estarmos trabalhando com uma população onde os índices de variabilidade cardíaca já se encontram deprimidos pelo envelhecimento.

Sendo assim, nossos dados, consoantes com a literatura (BARNES e cols, 1982; FRANCESCHI e cols, 1986; BORSON e cols 1989; LAMPE e cols, 1989; ELMSTAHL e cols, 1992; AHARON-PERETZ e cols, 1992; ALGOTSSON e cols, 1995; GIUBILEI e cols, 1998; SZILI-TOROK e cols, 2001; ZULLI e cols, 2005), sugerem alterações também no sistema nervoso autônomo, correlacionadas com o grau de alteração cognitiva.

Certamente, estudos futuros, com ampliação da amostra, permitirão um melhor entendimento da ainda pouco esclarecida fisiopatologia da doença de Alzheimer, especialmente no tocante à disfunção autonômica cardíaca e seu papel fisiopatogenético, e um melhor entendimento dos aspectos envolvidos no complexo controle neuroanatômico do

aparelho cardiovascular e de seu papel na etiopatogênese de outras inúmeras condições neurológicas e cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As tabelas foram padronizadas conforme normas do IBGE: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Normas de apresentação tabular. 3.ed. Rio de Janeiro, 1993.

A disposição dos elementos que estruturam a Tese, bem como o formato do texto, sua paginação e ilustrações obedeceram à norma ABNT NBR 14724:2005.

As citações no texto obedeceram à norma ABNT NBR 10520:2002.

A elaboração das referências bibliográficas obedeceu à norma ABNT NBR 6023:2002.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACC/AHA GUIDELINES FOR AMBULATORY ELECTROCARDIOGRAFY. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). **J Am Coll Cardiol**; 34 (3): 912-948, 1999.

AD2000 COLLABORATIVE GROUP. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. **Lancet**; 363:2105-2115, 2004.

AHARON-PERETZ, J.; HAREL, T.; REVACH, M.; BEN-HAIM, S.A. Increase sympathetic and decrease parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease. **Arch Neurol**; 49:919-922, 1992.

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F.A.; SHANNON, D.C.; BARGER, A.C.; COHEN, R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**; 213: 220-222, 1981.

ALGOTSSON, A.; VIITANEN, M.; WINBLAD, B.; SOLDERS, G. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. **Acta Neurol Scand**; 91: 14-18, 1995.

ALLAN, L.M.; KERR, S.R.J.; BALLARD, C.G.; ALLEN, J.; MURRAY, A.; McLAREN, A.T.; KENNY, R.A. Autonomic Function Assessed by Heart Rate Variability is Normal in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. **Dement Geriatric Cogn Disord**; 19:140-144, 2005.

ALMEIDA, O. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**; 56:605-612, 1998.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn revised. **DSM-III-R**. Washington, DC: Division of Public Affairs, American Psychiatric Association; 1987.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. **DSM-IV**. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

AMPIL, E.R.; FOOK-CHONG, S.; SODAGAR, S.N.; CHEN, C.P.L.H.; AUCHUS, A. P. Ethnic Variability in Dementia: Results from Singapore. **Alzheimer Dis Assoc Disord**;19(4):184-185, 2005.

ÁVILA, R.; MIOTTO, E.C. Funções executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer. **J Bras Psiquiatr**; 52 (1):53-63, 2003.

BAKER, A.C.; KO, L.; BLASS, J.P. Systemic manifestations of Alzheimer's disease. **Age**; 11:60-65, 1988.

BALES, K.R.; TZAVARA, E.T.; WU, S.; WADE, M.R.; BYMASTER, F.P.; PAUL, S.M.; NOMIKOS, G.G. Cholinergic dysfunction in a mouse model of Alzheimer disease is reversed by an anti-A β antibody. **J Clin Invest**; 116(3): 825-832, 2006.

BALLARD, C.; SHAW, F.; McKEITH, I.; KENNY, R.. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. **Neurology**; 51: 1760-1762, 1998.

BARNES, R.F.; RASKIND, M.A.; GUMBRECHT, G.; HATLER, J.B. The effects of age on the plasma catecholamine response to mental stress in man. **J Clin Endocrinol metab**; 54:64-69, 1982.

BARTUS, R.T.; DEAN, R.L.; BEER, B.; LIPPA, A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. **Science**; 217: 408-417, 1982.

BENJAMIN, E.J.; LEVY, D.; ANDERSON, K.M.; WOLF, P.A.; PLEHN, J.F.; EVANS, J.C.; COMAI, K.; FULLER, D.L.; SUTTON, M.S. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). **Am JCardiol**;70(4):508-515,1992.

BERGERON, E.; CLEMENT, J.; LAVOIE, A.; RATTE, S.; BAMVITA, J.; AUMONT, F.; CLAS, D. A Simple Fall in the Elderly: Not So Simple. **J Trauma**; 60(2):268-273, 2006.

BERTOLUCCI, P.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.; JULIANO, I. Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr**; 52 (1): 1-7, 1994.

BIGGER JUNIOR, J.T.; FLEISS, J.L.; STEINMAN, R.C.; ROLNITZKY, L.M.; SCHNEIDER, W.J.; STEIN, P.K. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. **Circulation** 91:v1936-1943, 1995.

BILLMAN, G.E.; SCHWARTZ, P.J.; STONE, H.L. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. **Circulation**; 66:874-880, 1982.

BONDAREFF, W.; MOUNTJOY, C.Q.; ROTH, M. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus coeruleus) in senile dementia. **Neurology**; 32:164-168, 1982.

BONDI, M.W.; SERODY, A.B.; CHAN, A.S.; EBERSON-SHUMATE, S.C.; DELIS, D.C.; HANSEN, L.A.; SALMON, D.P. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. **Neuropsychology**; 16(3):335-343, 2002.

BORRONI, B.; VOLPI, R.; MARTINI, G.; DEL BONO, R.; ARCHETTI, S.; COLCIAGHI, F.; AKKAWI, N.M.; DI LUCA, M.; ROMANELLI, G.; CAIMI, L.; PADOVANI, A. Peripheral blood abnormalities in Alzheimer disease: Evidence for early endothelial dysfunction. **Alzheimer Dis Assoc Disord**; 16:150-155, 2002.

BORSON, S.; BARNES, R.F.; VEITH, R.C.; HALTER, J.B.; RASKIND, M.A. Impaired sympathetic nervous response to cognitive effort in early Alzheimer's disease. **J Gerontol**; 44:M8-M12, 1989.

BORST, C.; WIELING, W.; VAN BREDERODE, J.F.M.; HOND, A. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. **Am J Physiol**; 243: H676-H681, 1982.

BOTTINO, C.M.C.; ALMEIDA, O.P.; TAMAI, S.; FORLENZA, O.V.; SCALPO, M.Z.; CARVALHO, I.A.M.: Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos-CAMDEX-The Cambridge examination for mental disorders of the elderly (Brazilian version translated). Cambridge, Cambridge University Press, 1999

BOWEN, D.M. Biochemistry of dementias. **Proc. R. Soc. Med**; 70:351-353, 1977.

BRETELER, M.M.B; BOTS, M.L.; OTT, A.; HOFMAN, A. Risk Factors for Vascular Disease and Dementia. **Haemostasis**, 28:3-4:167-173,1998.

BRODDE, OE.; KONSCHAK, U.; BECHER, K.; RÜTER, F.; POLLER, U.; JAKUBETZ, J.; RADKE, J.; ZERKOWSKI, H. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. **J Clin Invest**; 101:471-8, 1998.

BRODY, M.J. Central nervous system mechanisms of arterial pressure regulation. **Fed Proc**; 45:2700-2706, 1986.

BURKE, W.J.; MILLER, J.P.; RUBIN, E.H.; MORRIS, J.C.; COBEN, L.A.; DUCHEK, J.; WITTELS, I.G.; BERG, L. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. **Arch Neurol**; 45:31-32, 1988.

CACCIATORE, F.; ABETE, P.; FERRARA, N.; PAOLISSO, G.; AMATO, L.; CANONICO, S.; MAGGI, S.; VARRICCHIO, M.; RENGO, F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. Osservatorio Geriatrico Campano Group. **J Hypertens**; Feb;15(2):135-42, 1997.

CAMDEX: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge, Cambridge University Press, 1988.

CARVALHO, H.S.; JUNQUEIRA JÚNIOR, L.F. Estudo comparativo entre os efeitos cardiovasculares e autônomos do tilt test head-up 80 e o teste de mudança postural ativa. **RECOC (Revista Centro-Oeste de cardiologia)**; 3:40, 1996.

CARVALHO, J.L.A.; ROCHA, A.F.; NASCIMENTO, F.A.O.; SOUZA-NETO, J.; JUNQUEIRA JÚNIOR, L.F. Development of a MatLab software for analysis of heart rate variability. In: 6th International Conference on Signal Processing. Beijing, China: **Proceedings**: 1488-1491, 2002. Disponível em <<http://www.unb.br/fs/clm/labcor/matlabsoft.pdf>> Acesso em 10 mar 2004.

CASTRO, C.LB.; NÓBREGA, A.C.L.; ARAÚJO, C.G.S. Testes Autônomos Cardiovasculares: Uma Revisão Crítica. Parte I. **Arq Bras Cardiol**; 59 (1): 75-85, 1992a.

CASTRO, C.LB.; NÓBREGA, A.C.L.; ARAÚJO, C.G.S. Testes Autônomos Cardiovasculares: Uma Revisão Crítica. Parte II. **Arq Bras Cardiol**; 59 (2): 151-158, 1992b.

CHEN, E.Y.H.; SHAPLESKE, J.; LUQUE, R.; MCKENNA, P.J.; HODGES, J.R.; CALLOWAY, S.P.; HYMAS, N.F.S.; DENING, T.R.; BERRIOS, G.E.. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. **Psychiatr Res** 6: 183-204, 1985.

CHIPPERFIELD, B.; NEWMAN, P.M.; MOYES, I.C.A. Decreased erythrocyte cholinesterase activity in dementia. **Lancet**; 1:199, 1981.

CHIPPS, D.R.; KRAEGEN, E.W. ; ZELENKA, G.S.;MCNAMARA, M.E.; CHISHOLM, D.J. Cardiac beat to beat variation: age related changes in the normal population and abnormalities in diabetics. **Aust NZJ Med**; 11:614-629, 1981.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L.J.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T.J.; ROCCELLA, E.J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**; 289:2560–2572, 2003.

COEN, R.F.; O'MAHONEY, D.; BRUCE, I.; LAWLOR, B.A.; WALSH, J.B.; COAKLEY, D.: Differential diagnosis of dementia: A prospective evaluation of the DAT Inventory. **J Am Geriatr Soc**; 42:16-20, 1994.

COLLINS, K.J.; EXTON-SMITH, A.N.; JAMES, M.H.; OLIVER, D.J. Functional changes in autonomic nervous responses with ageing. **Age Ageing** ;9:17-24, 1980.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/Reso196.doc>. Acesso em 10 jan. 2003.

CONTESTABILE, A.; FILA, T.; BARTESAGHI, R.; CONTESTABILE, A.; CIANI, E. Choline acetyltransferase activity at different ages in brain of Ts65Dn mice, an animal model for Down's syndrome and related neurodegenerative diseases. **J Neurochem**; 97(2):515-526, 2006.

COOLEY, R.L.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; VAN DE BORNE, P.; RICHENBACHER, W.; OREN, R.; SOMERS, V.K. Evidence for a Central Origin of the Low-Frequency Oscillation in RR-Interval Variability. **Circulation**; 98:556-561, 1998.

COREY-BLOOM, J.; WIEDERHOLT, W.C.; EDELSTEIN, S.; SALMON, D.P.; CAHN, D.; BARRET-CONNOR, E. Cognitive and functional status of the oldest old. **J Am Geriatr Soc**; 44: 671-674, 1996.

CRAFT, N.; SCHWARTZ, J.B. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. **Am J Physiol** ; 268:H1441-52, 1995.

CUMMINGS, J.L.; KAUFER, D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease. The cholinergic hypothesis revisited. **Neurology** 47: 876-883, 1996.

DE COCK, A.M.; VANDEWOUDE, M.; DECOSTER, H.; SNOECK, J. Alzheimer disease and heart rate variability in the elderly. In: American Geriatrics Annual Meeting, poster 117. **J Am Geriatr Soc**; 46(9). 1998. p. S46.

DESMOND, D.W.; TATEMACHI, T.K., PAIK, M., STEM, Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. **Arch Neurol**; 50: 162-166, 1993.

DRACHMAN, D.A.; LEAVITT, J. Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging? **Arch Neurol**; 39:113-121, 1974.

DUNNET, S.B.; FIBIGER, H.C. Role of forebrain cholinergic system in learning and memory: relevance to the cognitive deficits of aging and Alzheimer's dementia. **Prog Brain Res**; 98:413-420, 1993.

ELAM, M.; YAO, T.; SVENSSON, T.H.; THOREN, P. Regulation of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves by cardiovascular afferents. **Brain Res**; 290:281-287, 1984.

ELAM, M.; SVENSSON, T.H.; THOREN, P. Differential cardiovascular afferent regulation of locus coeruleus and sympathetic nerves. **Brain Res**; 358: 77-84, 1985.

ELMSTAHL, S.; PETERSON, M.; LILJA, B.; SAMUELSSON, S.M.; ROSEN, I.; BJUNO, L. Autonomic cardiovascular responses to tilting in patients with Alzheimer's disease and in healthy elderly women. **Age Ageing** 21(4):301-7, 1992.

EWING, D.J.; HUME, L.; CAMPBELL, J.W.; MURRAY, A.; NEILSON, J.M.M.; CLARK, B.F. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. **J Appl Physiol**; 49:809-814, 1980.

FISHER, L.M.; FREED, D.M.; CORKIN, S. Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. **J Clin Exp Neuropsychol**; 12:745-58, 1990.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MC HUGH, P.R. Mini-Mental State: a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. **J Psychiatr Res**, 12: 189-198, 1975.

FRANCESCHI, M.; FERINI-STRAMBI, L.; MINICUCCI, F.; SFERRAZZA-PAPA, A.; SMIME, S. Signs of cardiac autonomic dysfunction during sleep in patients with Alzheimer's disease. **Gerontol**; 32:327-334, 1986.

FRATIGLIONI, L.; DERONCHI, D.; AGUERO-TORRES, H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. **Drugs Agein.** ;15:365–375, 1999.

FUKUSAKI, C.; KAWAKUBO, K.; YAMAMOTO, Y. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. **Clin Auton Res**; 10:123-30, 2000.

GARCIA-ALLOZA, M.; ZALDUA, N.; DIEZ-ARIZA, M.; MARCOS, B.; LASHERAS, B.; JAVIER, G.F.; RAMIREZ, M.J. Effect of Selective Cholinergic Denervation on the Serotonergic System: Implications for Learning and Memory. **J Neuropathol Exp Neurol**; 65(11):1074-1081, 2006.

GEBBER, G.L. Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. **Am J Physiol**; 239 (Heart Circ. Physiol. 8): H143-H155, 1980.

GILMAN, S.; LOW, P.; QUINN, N.; ALBANESE, A.; BEN-SHLOMO, Y.; FOWLER, C.; KAUFMANN, H.; KLOCKGETHER, T.; LANG, A.; LANTOS, P.; LITVAN, I.; MATHIAS, C.; OLIVER, E.; ROBERTSON, D.; SCHATZ, I.; WENNING, G. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. **Clin Auton Res**; 8:358-62, 1998.

GIUBILEI, F.; STRANO, S.; IMBIMBO, B.P.; TISEI, P.; CALCAGNINI, G.; LINI, S.; FRONTONI, M.; SANTINI, M.; FIESCHI, C. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Alzheimer Disease: Possible Pathogenetic Mechanisms. **Alzheimer Dis Assoc Disord**; 12 (4):356-361,1998.

GOLDBERGER, J.J. Sympathovagal balance: how should we measure it? **Am.j.physiol, Heart circ. physiol.**; 276(4): H1273-H1280, 1999.

GOWAN, J.M.; PIKE, K.; BURR, R.L. Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest. **J Electrocardiol** 27 (suppl):1-9, 1995.

GRADY, C.L.; HAXBY, J.V.; HORWITZ, B.; SUNDARAM, M.; BERG, G.; SCHAPIRO, M.; FRIEDLAND, R.P.; RAPOPORT, S.I. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. **J Clin Exp Neuropsychol**; 10:576-96, 1988.

GREENLIEF, C.L.; MARGOLIS, R.B.; ERKER, G.J. Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. **Percept Mot Skills**; 61:1283-1289, 1985.

GRIBBIN, B.; PICKERING, T.G.; SLEIGHT, P.; PETO, R. The effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. **Cir Res**; 29:424, 1971.

GRUBB, B.P.; TEMESY-ARMOS, P.; HAHN, H.; ELLIOTT, L. Utility of Upright Tilt-Table Testing in the Evaluation and Management of Syncope of Unknown Origin. **Am J Med**; 90:6-10, 1991.

HACHINSKI, V.C.; ILIFF L.D., ZILHKA, E.; DU BOULAY, G.H.; MACALLISTER, V.L., MARSHALL, J.; RUSSELL, R.W.; SYMON, L. Cerebral blood flow in dementia. **Arch Neurol** ; 32:632-7, 1975.

HENRICH, W.L. Autonomic Insufficiency. **Arch Int Med**, 142 1(2): 339-344, 1982.

HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A.S.B.; NITRINI, R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**; 16(2):103-108, 2002.

HILSTED, J. Autonomic neuropathy: the diagnosis. **Acta Neurol Scand**; 67:193-210, 1983.

HILZ, M.J.; DUTSCH, M.; PERRINE, K.; RAUHUT, U.; DEVINSKY, O. Hemispheric influence on autonomic and baroreflex sensitivity. **Ann Neurol**; 49(5):555-6, 2001.

HODGES, J.R. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. **Brain**; 129(11):2811-2822, 2006.

HOGERVOST, E.; BARNETSON, L.; JOBST, K.A.; NAGY, Z.S.; COMBRINCK, M.; SMITH, A.D. Dignosing Dementia: Interrater Reliability Assessment and Accuracy of the NINCDS/ADRDA Criteria versus CERAD Histopathological Criteria for Alzheimer's Disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 11:107-113, 2000.

HUGDAHL, K. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. **Curr Opin Neurobiol**; 6: 252-258, 1996.

HUGHES, C.P.; BERG, L.; DANZIGER, W.L.; COBEN, L.A.; MARTIN, R.L. A new clinical scale for the staging of dementia. **Br J Psychiatry**; 140: 566-572, 1982.

HUIKURI, H.V.; PIKKUJAMSA, S.M.; AIRAKSINEN, J.; IKAHEIMO, M.J.; RANTALA, A.O.; KAUMA, H.; LILJA, M.; KESANIEMI, A. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. **Circulation**; 94:122-5, 1996.

IBGE: Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (Pnad). Indicadores demográficos, razão de sexos, UF: Distrito Federal; Região Centro Oeste, Capital Brasília, faixa etária acima de 60 anos, período 2004. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2005/a02.def>>. Acesso em 20 jan. 2007.

IDIAQUES, J.; SANDOVAL, E.; SEGUEL, A. Association between neuropsychiatric and autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. **Clin Auton Res**; 12:43-46, 2002.

IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Centro Coordenador do IPAQ no Brasil-CELAFISCS (Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul, 2005. Disponível em: <<http://www.celafiscs.org.br/downloads/Ipaq-Classificacao-Nivel-AF.doc>>. Acesso em 30 jan. 2007.

JENSEN-URSTAD, R.; STORCK, N.; BOUVIER, F.; ERICSON, M.; LINDBLAD, L.E.; JENSEN-URSTAD, M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. **Acta Physiol Scand**; 160:235-241, 1997.

JHEE, S.S.; SRAMEK, J.J.; WARDLE, T.S.; CUTLER, N.R. Orthostasis in Alzheimer disease: a retrospective analysis. **Alzheimer Dis Assoc Disord**; 9(4):243-6, 1995.

JORM, A.F.; JOLLEY, D. The incidence of dementia: a meta-analysis. **Neurology**; 51:728-733, 1998.

JUNQUEIRA JÚNIOR, L.F.; SILVA, P.R.; BARBONI, A.R. Padrões normais do balanço autônomo do coração, caracterizados pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**; 51:230, 1996.

JUNQUEIRA JÚNIOR, L.F. In Porto C.C. (Ed). **Doenças do coração - Tratamento e Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. cap. 58, p. 306-311.

KAAPOR, W.N.; SMITH, M.A.; MILLER, N.L. Upright Tilt Testing in Evaluating Syncope: A Comprehensive Literature Review. **Am J Med**; 97:78-88, 1994.

KATZ, S.; FORD, A.B.; MOSKOWITZ, R.W.; JACKSON, B.A.; JAFFE, M.W. Studies of illness in the aged. The index of activities of daily living: a standardized measure of biological and the psychosocial function. **J Am Med Wom Assoc**;185: 914-919, 1963.

KESSLER, J.A. Deficiency of a cholinergic-differentiating factor in fibroblasts of patients with Alzheimer's disease. **Ann Neurol**; 21:95-98, 1978.

KILANDER, L.; NYMAN, H.; BOBERG, M.; HANSSON, L.; LITHELL, H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. **Hypertension**; 31(3):780-6, 1998.

KIM, D.H.; LIPSITZ, L.A.; FERRUCCI, L.; VARADHAN, R.; GURALNIK, J.M.; CARLSON, M.C.; FLEISHER, L.A.; FRIED, L.P.; CHAVES P.H. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: womens' health and aging study I. In: American Geriatrics Annual Meeting, poster 20, 2006: **J Am Geriatr Soc**; 54(11), 2006. p.S8.

KIVIPELTO, M.; HELKALA, E.; LAAKSO, M.P.; HANNINEN, T.; HALLIKAINEN, M.; ALHAINEN, K.; IIVONEN, S.; MANNERMAA, A.; TUOMILEHTO, J.; NISSINEN, A.; SOININEN, H. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. **Ann Intern Med**; 137:149-155, 2002.

KLEIGER, R.E.; MILLER, J.P.; BIGGER, J.T.; MOSS, A.J.; MULTICENTER POST-INFARCTION RESEARCH GROUP. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol** ; 59: 256, 1987.

KNOPMAN, D.S.; DEKOSKY, S.T.; CUMMINGS, J.L.; CHUI, H.; COREY-BLOOM, J.; RELKIN, N.; SMALL, G.W.; MILLER, B.; STEVENS, J.C. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** ; 56:1143-1153, 2001.

KORPELAIN, J.T.; SOTANIEMI, K.A.; HUIKURI, H.V.; MYLLYLA, V.V. Abnormal Heart Rate Variability as a Manifestation of Autonomic Dysfunction in Hemispheric Brain Infarction. **Stroke** 27(11): 2059:2059-63, 1996.

KOSUNEN, O.; SOININEN, H.; PALJARVI, L.; HEINONEN, O.; TALASNIEMI, S.; RIEKKINEN, P.J.S. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: A neuropathological study. **Acta Neuropathol** ; 91: 185-193, 1996.

KRILL, J.J.; PATEL, S.; HARDING, A.J.; HALLIDAY, G.M. Neuron loss from the hippocampus of Alzheimer's disease exceeds extracellular neurofibrillary tangle formation. **Acta Neuropathol (Berl)**; 103:370-376, 2002.

KUO, T.B.J. ; LIN, T. ; YANG, C.C.H. ; LI, C. ; CHEN, C. ; CHOU,P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. **Am J Physiol**; 277: H2233-H2239, 1999.

LAKATTA, E.G.; LEVY, D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises (Review). Part I: Aging Arteries: A "Set Up" for Vascular Disease. **Circulation**; 107: 139–146; 2003a.

LAKATTA, E.G.; LEVY, D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises (Review). Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. **Circulation**; 107: 346–; 2003b.

LAKS, J.; BATISTA, E.M.R.; GUILHERME, E.R.L.; CONTINO, A.L.B.; FARIA, M.E.V.; FIGUEIRA, I.; ENGELHARDT, E. Mini Exame do Estado Mental em Idosos de uma Comunidade. **Arq Neuropsiquiatr** ; 61(3-B): 782-785, 2003.

LAMPE, T.H.; VEITH, R.C.; PLYMATE, S.R.; RISSE, S.C.; KOPEIKIN, H.; CUBBERLEY, L.; RASKIND, M.A. Pressor, norepinephrine and pituitary responses to two TRH doses in Alzheimer's disease and normal older men. **Psychoneuroendocrinology**; 14: 311-320, 1989.

LEVY, M.L.; CUMMINGS, J.L.; FAIRBANKS, L.A.; BRAVI, D.; CALVANI, M.; CARTA, A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. **Am J Psychiatry**; 153:1438–1443, 1996.

LEVY, M.N.; MARTIN, P.J. Berne RM (ed). Neural control of the heart. **In: Handbook of Physiology**, Section 2, Vol 1. Bethesda, Md: American Physiological Society; 1979. p. 581-620.

LEZAK, M.D.; HOWIESON, D.B.; LORING, D.W. Neuropsychological Assessment. 4^a.ed., New York: Oxford University; 2004. p:698-716.

LIAO, D.; BARNES, R.W.; CHAMBLESS, L.F.; SIMPSON, R.J.; SORLIE, P.; HEISS, G. For the ARIC Investigators. Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability. The ARIC study. **Am J Cardiol**; 76: 906-912, 1995.

LIPPMAN, N.; STEIN, K.M.; LERMAN, B.B. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. **Am J Cardiol**; 75:591-595, 1995.

LUCHSINGER, J. A.; REITZ, C.; HONIG, L. S.; TANG, M. X.; SHEA, S.; MAYEUX, R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. **Neurology**; 65(4):545-551, 2005.

MACLEOD, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. **Psychol Bull**; 109:163-203, 1991.

MAGILA, M.C.; CARAMELLI, P. Forlenza O.V., Caramelli P. (ed). Funções executivas no idoso. Neuropsiquiatria Geriátrica. São Paulo: Atheneu. 2000. p:517-526.

MALIK, M; CAMM, A.J. (ed). Heart Rate Variability. New York: Futura Publishing Company, 1995.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**; 84:482-492, 1991.

MALPAS, S.C.; MALING, T.J.B. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. **Diabetes**; 39:1177-1181, 1990.

MALPAS, S.C.; WHITESIDE, E.A.; MALING, T.J.B. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. **Br Heart J**; 65:84-88, 1991.

MANN, D.M.; YATES, P.O.; BANSAL, D.V.; YATES, P.O.; BANSAL, D.V.; MARSHALL, D.J. Hypothalamus and dementia. **Lancet**; i:393-4, 1981.

MARIN-NETO, J.A.; GALLO JÚNIOR, L.; MANÇO, J.C.; RASSI, A.; AMORIM, D.S. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. **Cardiov Res**; 14:541-550, 1980.

MASON, DT. The Autonomic Nervous System and Regulation of Cardiovascular Performance. **Anesthesiology**; 29(4):670-680, 1968.

MCCULLA, M.M.; COATS, M.; VAN FLEET, N.; DUCHEK, J.; GRANT, E.; MORRIS, J.C. Reliability of clinical nurse specialists in the staging of dementia. **Arch Neurol**; 46:1210-1211, 1989.

MCDUFF, T.; SUMI, S.M. Subcortical degeneration in Alzheimer's disease. **Neurology**; 35:123-6, 1985.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology** ; 34: 939-944, 1984.

MIOTTO, E.C. Abordagem neuropsicológica dos lobos frontais. **Revista ABP-AA**; 16 (2):52-6, 1994.

MIRRA, S.S.; HEYMAN, A.; MCKEEL, D.; SUMI, S.M.; CRAIN, B.J.; BROWNLEE, L.M.; VOGEL, F.S.; HUGHES, J.P.; VAN BELLE, G.; BERG, L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**; 41: 479-486, 1991.

MITSKY, V.; ROBERTSON, D. Failure of the autonomic nervous system. **Compr. ther.**; 21(9): 529-534, 1995.

MOLGAARD, H.; SORENSEN, K.E.; BJERREGAARD, P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. **Am J Cardiol**; 68:777-784, 1991.

MONTANO, N.; RUSCONE, T.G.; PORTA, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability to Assess the Changes in Sympathovagal Balance During Graded Orthostatic Tilt. **Circulation**; 90:1826-1831, 1994.

MONTANO, N.; GNECCHI-RUSCONE, T.; PORTA, A.; LOMBARDI, F.; MALLIANI, A.; BARMAN, S.M. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. **J Auton Nerv Syst**; 57:116-122, 1996.

MORRIS, J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology**; 43: 2412-14, 1993.

MOUNTCASTLE, V.B. **Fisiologia Médica** vol II, 13^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978. 808-814 p.

NATHELSON, B.H. Neurocardiology – an Interdisciplinary area for the 80s. **Archives of Neurology**; 42(2): 178-184,1985.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Clinical guidelines on identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda, 1998. Disponível em :< http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf>. Acesso em: 20 set. 2006.

NEUBAUER, B.; GUNDERSEN, J.G. Analysis of heart rate variations in patients with multiple sclerosis. A simple measure of autonomic nervous disturbances using an ordinary ECG. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**; 41:417-419, 1978.

NEWELL, K.L.; GROWDON, J.H.; HEDLEY-WHYTE, E.T. Application of the National Institute on Aging (NIA) – Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **J Neuropathol Exp Neurol** 1999;58:1147-1155.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E.; BAHIA, V.S.; CAIXETA, L.F.; RADANOVIC, M.; ANGHINAH, R.; CHARCHAT-FICHMAN, H.; PORTO, C.S.; CARTHERY, M.T.; HARTMANN, A.P.J.; HUANG, N.; SMID, J.; LIMA, E.P.; TAKADA, L.T.; TAKAHASHI, D.Y. Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**; 18(4):241-246, 2004.

NOLAN, J.; BATIN, P.D.; ANDREWS, R.; LINDSAY, S.J.; BROOKSBY, P.; MULLEN, M.; BAIG, W.; FLAPAN, A.D.; COWLEY, A.; PRESCOTT, R.J.; NEILSON, J.M.M.; FOX, K.A.A. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). **Circulation**; 98:1510-1516, 1998.

OBERHAUSER, V.; SCHWERTFEGER, E.; RUTZ, T.; BEYERSDORF, F.; RUMP, LC. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. **Circulation**; 103:1638-43, 2001.

O'BRIEN, I.A.; O'HARE, P.; CORRALL, R.J.M. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. **Br Heart J** ; 55:348-354; 1986.

PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P.; SANDRONE, G.; MALFATTO, G.; DELL'ORTO, S.; PICCALUGA, E.; TURIEL, M.; BASELLI, G.; CERUTTI, S.; MALLIANI, A. Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog. **Cir Res**; 59 (2): 178-193, 1986.

PAGANI, M.; MONTANO, N.; PORTA, A.; MALLIANI, A.; ABBOUD, F.M.; BIRKETT, C.; SOMERS, V.K. Relationship Between Spectral Components of Cardiovascular Variabilities and Direct Measures of Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans. **Circulation**; 95: 1441-1448, 1997.

PAPAIIOANNOU, T.G.; VLACHOPOULOS, C.; LOAKEIMIDIS, N. Nonlinear dynamics of blood pressure variability after caffeine consumption. **Clin Med Res**; 4(2): 114-118, 2006.

PARATI, G.; FRATTOLA, A.; DI RIENZO, M.; CASTIGLIONI, P.; MANCIA, G. Broadband Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Very Elderly Subjects. **Hypertension**; 30:803-808, 1997.

PASSANT, U.; WARKENTIN, S.; KARLSON, S.; NILSSON, K.; EDVINSSON, L.; GUSTAFSON, L. Orthostatic hypotension in organic dementia: relationship between blood pressure, cortical blood flow and symptoms. **Clin Auton Res**; 6:29-36, 1996.

PASSANT, U.; WARKENTIN, S.; GUSTAFSON, L. Orthostatic hypotension and low blood pressure in organic dementia: A study of prevalence and related clinical characteristics. **Int J Geriatr Psychiatry**; 12:395-403, 1997.

PENTLAND, B.; EWING, D.J. Cardiovascular reflexes in multiple sclerosis. **Eur Neurol**; 26:46-50, 1987.

PERLOFF, D.; GRIM, C.; FLACK, J.; FROHLICH, E.D.; HILL, M.; MCDONALD, M.; MORGENSTERN, B.Z. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. **Circulation**; 88 (1): 2459-2470, 1993.

PERRY, R.H.; WILSON, I.D.; BOBER, M.J.; ATTACK, J.; BLESSED, G.; TOMLINSON, B.E.; PERRY, E.K. Plasma and erythrocyte acetylcholinesterase in senile dementia of the Alzheimer's type. **Lancet**; 1: 174-175, 1982.

PERRY, R.J.; HODGES, J.R. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: a critical review. **Brain**; 122:383-404, 1999.

PFEIFER, M.A.; WEINBERG, C.R.; COOK, D.; BEST, J.D.; REENAN, A.; HALTER, J.B. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. **Am J Med**; 75:249-258, 1983.

PICCIRILLO, G.; FIMOIGNARI, F.L.; VIOLA, E.; MARIGLIANO, V. Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt. **Int J Cardiol** 50: 117-24, 1995.

PICCIRILLO, G.; FIMOIGNARI, F.L.; MUNIZZI, M.R.; BUCCA, C.; CACCIAFESTA, M.; MAARIGLIANO, V. Age-dependent influence on heart rate variability in salt-sensitive hypertension subjects: power spectral analysis during rest and head-up tilt. **J Am Geriatr Soc** 44: 530-8, 1996.

PICCIRILLO, G.; BUCCA, C.; BAUCO, C.; CINTI, A.M.; MICHELE, D.; FIMOIGNARI, F.L.; CACCIAFESTA, M.; MARIGLIANO, V. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. **Int J Cardiol** 63:53-61, 1998.

POLLER, U.; NEDELKA, G.; RADKE, J.; PONICKE, K.; BRODDE, O.E. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. **J Am Coll Cardiol**; 29:187-93, 1997.

POMERANZ, B.; MACAULAY, R.J.B.; CAUDILL, M.A., KUTZ I., ADAM D., GORDON D., KILBORN K.M., BARGER A.C., SHANNON D.C., COHEN R.J., BENSON H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **Am J Physiol**; 248(Heart Circ. Physiol. 17): H151-H153, 1985.

PORGES, S.W. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. **Psychophysiology** ; 32:301-316, 1995.

PUCKETT, J.M.; LAWSON, W.M. Absence of adult age differences in forgetting in the Brown-Peterson task. **Acta Psychol**; 72:159-75, 1989.

REARDON, M.; MALIK, M. Changes in Heart Rate Variability with age. **PACE**; 19 (Pt II):1863-1866, 1996.

REINIKAINEN, KJ.; SOININEN, H.; RIEKKINEN, P.J. Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease :implications to diagnostics and therapy. **J Neurosci Res**; 27: 576-86, 1990.

REIS, D.J. The brain and hypertension: reflections on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation. **Circulation** ; 70 (suppl III):31-45, 1984.

REIS, D.J. Brain-stem mechanisms governing resting and reflex tone of precapillary vessels. **J Cardiovasc Pharmacol**; 7(suppl): 160-166, 1985.

REIS, D.J., LEDOUX, J.E. Some central neural mechanisms governing resting and behaviorally coupled of blood pressure. **Circulation**; 76(suppl 1): 2-9, 1987.

REY, A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.

RICH, M.W.; SAINI, J.S.; KLEIGER, R.E.; CARNEY, R.M.; TEVELDE, A.; FREEDLAND, K.E. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. **Am J Cardiol**; 62:714-7, 1988.

ROTH, M.; TYM, E.; MOUNTJOY, C.Q.; HUPPERT, F.A.; HENDRIE, H.; VERMA, S.; GODDARD, R. CAMDEX: A Standardised Instrument for the Diagnosis of Mental Disorder in the Elderly with Special Reference to the Early Detection of Dementia. **Br J Psychiatry**; 149: 698-709, 1986.

ROYAL, D.R.; GAO, J.H.; KELLOGG JUNIOR, D.L. Insular Alzheimer's disease pathology as a cause of "age-related" autonomic dysfunction and mortality in the non-dement elderly. **Med Hypotheses** 2006; 67:747-758.

RÜB, U.; DEL TREDICI, K.; SCHULTZ, C.; THAL, D.R.; BRAAK, E.; BRAAK, H. The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. **Acta Neuropathol**; 101:555-564, 2001.

RUBIN, A.M.; RIALS, S.J.; MARINCHAK, R.A.; KOWEY, P.R. The head-up tilt table test and cardiovascular neurogenic syncope. **Am Heart J**; 125:476-482, 1993.

RYAN, S.M.; GOLDBERGER, A.L.; PINCUS, S.M.; MIETUS, J.; LIPSITZ, L.A. Gender and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? **J Am Coll Cardiol** 24:1700-7, 1994.

SCHWARTZ, J.B.; GIBB, V.J.; TRAN, T. Aging effects on heart rate variability. **J Gerontol**; 46:M99-M106, 1991.

SCHWARTZ, P.J.; STONE, H.L. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. **Ann NY Acad Sci**; 382:162-180, 1982.

SHANNOM, D.C.; CARLEY, D.W.; BENSON, H. Aging modulation of heart rate. **Am J Physiol**; 253 (Heart Physiol 22): H874-H877, 1987.

SIMPSON, D.M.; WICKS, R. Spectral Analysis of Heart Rate Indicates Reduced Baroreceptor-Related Heart Rate Variability in Elderly Persons. **J Gerontol: Med Sci**, vol 43 (1):M21-24, 1988.

SJOGREN, M.J.; HELLSTROM, P.T.; JONSSON, M.A.; RUNNERSTAM, M.; SILANDER, H.; BEN-MENACHEM, E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. **J Clin Psychiatry**; 63(11):972-80; 2002.

SNOWDON, D.A. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. **Gerontologist**; 37:150-156, 1997.

SPARKS, D.L.; DEKOSKY, S.T.; MARKESBERY, W.R. Alzheimer's disease: aminergic-cholinergic alterations in hypothalamus. **Arch Neurol**; 45:994-9, 1988.

SPIELER, D.H.; BALOTA, D.A.; FAUST, M.E. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. **J Exp Psychol Hum Percept Perform**; 22: 461-79, 1996.

STEIN, P.K.; BOSNER, M.S.; KLEIGER, R.E. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. **Am Heart J**; 127: 1376-1381, 1994.

STEIN, P.K.; KLEIGER, R.E.; ROTTMAN, J.N. Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women. **Am J Cardiol**; 80:302-305, 1997.

STRATTON, J.R.; LEVY, W.C.; CALDWELL, J.H.; JACOBSON, A.; MAY, J.; MATSUOK, D.; MADDEN, K. Effects of Aging on Cardiovascular Responses to Parasympathetic Withdrawal. **J Am Coll Cardiol**; 41:2077-83, 2003.

STROOP, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. **J Exp Psychol**; 18:643-662, 1935.

STUSS, D.T.; BISSCHOP, S.M.; ALEXANDER, M.P.; LEVINE, B.; KATZ, D.; IZUKAWA, D. The Trail Making Test: A study in focal lesion patients. **Psychological Assessment**; 13: 230-239, 2001.

SWYNGHEDAUF, B.; JASSON, S.; CHEVALIER, B.; CLAIRAMBAULT, J.; HARDOUIN, S.; HEYMES, C.; MANGIN, L.; MANSIER, P.; MÉDIGUE, C.; MOALIC, J.; THIBAUT, N.; CARRÉ, F. Heart rate and heart rate variability, a pharmacological target. **Cardiovasc Drugs Ther**; 10:677-685, 1996.

SZILI-TOROK T, KALMAN J, PAPRIKA D, DIDO G, ROZSA Z, RUDAS L. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson disease. *Neurobiology of Aging* ;22: 435-438, 2001.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**; 93: 1043-1065, 1996.

TATSCH, M.F.; BOTTINO, C.M.C.; AZEVEDO, D.; HOTOTIAN, S.R.; MOSCOSO, M.A.; FOLQUITTO, J.C.; SCALCO, M.Z.; LOUZA, M.R. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease and Cognitively Impaired, Nondemented Elderly From a Community-Based Sample in Brazil: Prevalence and Relationship With Dementia Severity. **Am J Geriatr Psychiatry**; 14(5):438-445, 2006.

THOMSON, P.D.; MELSON, K.L. Clinical assessment of autonomic function. **Anesthesiology**; 29 (4): 724-731, 1968.

TSCHANZ, J.T.; WELSH-BOHMER, K.A.; LYKETSOS, C.G.; CORCORAN, C.; GREEN, R.C.; HAYDEN, K.; NORTON, M.C.; ZANDI, P.P.; TOONE, L.; WEST, N.A.; BREITNER, J.C.S.: THE CACHE COUNTY INVESTIGATORS Conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. **Neurology**. 67(2):229-234, July 25, 2006.

UMETANI, K.E.N.; SINGER, D.H.; MCCRATY, R.; ATKINSON, M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate/relations to age and gender over nine decades. **J Am Coll Cardiol** 31:593-601; 1998.

VAN HOOGENHUYZE, D.; WEISTEIN, N.; MARTIN, G.J.; WEISS, J.S.; SCHAAD, J.W.; SAHYOUNI, N.; FINTEL, D.; REMME, W.J.; SINGER, D.H. Reproducibility and relationship to mean heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. **Am J Cardiol** 68:1668-76, 1991.

VENABLES, P.H. Autonomic activity. **Ann Ny Acad Sci**; 620:191-297,1991.

VERHEY, F.R.J.; JOLES, J.; PONDS, R.W.H.M.; ROZENDAAL, N.; PLUGGE, L.A.; VREELING, F.W.; VAN DER LUGT, P.J.M. Diagnosing dementia: A comparison between a monodisciplinary and a multidisciplinary approach. **J Neuropsychiatr Clin Neurosci**; 5: 78-85, 1993.

VITIELLO, B.; VEITH, R.C.; MOLCHAN, S.E.; MARTINEZ, R.A.; LAWLOR, B.A.; RADCLIFFE, J.; HILL, J.L.; SUNDERLAND, T. Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer Type. **Biol Psychiatry**; 34:428-433, 1993.

VLACHOPOULOS, C.; HIRATA, K.; O'ROURKE, M.F. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. **J Hypertens**; 21:563-570, 2003.

WANG, S.J.; LIAO, K.K.; FUH, J.L.; LIN, K.N.; WU, Z.A.; LIU, C.Y.; LIU, H.C. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. **Age Ageing**; 23(5):400-4; 1994.

WECHSLER, D. WAIS manual. New York: The Psychological Cooperation, 1981.

WECHSLER, D. Wechsler Memory Scale-Revised manual. San Antonio: The Psychological Cooperation, 1987.

WESSELING, K.H.; SETTELS, J.J.; VAN DER HOEVEN, G.M.A.; NIJBOER, J.A.; BUTIJN, M.W.T.; DORLAS, J.C. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. **Cardiovasc Res**; 19:139-145, 1985.

WHITE, L.; PETROVITCH, H.; ROSS, G.W.; MASAKI, K.H.; ABBOTT, R.; TENG, E.L.; RODRIGUEZ, B.L.; BLANCHETTE, P.L.; HAVLIK, R.J.; WERGOWSKA, G.; CHIU, D.; FOLEY, D.J.; MURDAUGH, C., CURB, J. D. Prevalence of Dementia in Older Japanese-American Men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. **JAMA**; 276(12):955-960, 1996.

WHITEHOUSE, P.J.; PRICE, D.L.; CLARK, A.W.; COYLE, J.T.; DCLONG, M.R. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in nucleus basalis. **Ann Neurol**; 10:122-6, 1981.

YAMASAKI, Y.; KODAMA, M.; MATSUHISA, M.; KISHIMOTO, M.; OZAKI, H.; TANI, A.; UEDA, N.; ISHIDA, Y.; KAMADA, T. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. **Am J Physiol**; 271 (Heart Circ Physiol 40): H303-H310, 1996.

YESAVAGE, J.A.; BRINK, T.L.; ROSE, T.L.; LUM, O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **J Psychiat Res**; 17:37-49, 1983.

ZIEGLER, D.; LAUX, G.; DANNEHL, K.; SPULER, M.; MUHLEN, H.; MAYER, P.; GRIES, F.A. Assesment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. **Diabetic Med**; 9:166-175, 1992.

ZULLI, R.; NICOSIA, F.; BORRONI, B.; AGOSTI, C.; PROMETTI, P.; DONATI, P.; DE VECCHI, M.; ROMANELLI, G.; GRASSI, V.; PADOVANI, A. QT Dispersion and Heart Rate Variability Abnormalities in Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment. **J Am Geriatr Soc**; 53(12):2135-2139, 2005.

ANEXOS

Seção B. Teste de funções cognitivas (CAMCOG)

Antes de iniciar o exame, certifique-se de possuir os seguintes itens:

- O livreto com material para o teste cognitivo
- Lápis
- Relógio de pulso capaz de registrar segundos
- Folha de papel em branco (A4)
- Envelope
- Um prego e um parafuso
- Uma nota de 10 e duas notas de 1 real

Esta seção contém todos os 19 itens do Mini-Exame do Estado Mental de Folstein et al. (1975). Alguns, porém nem todos, itens do MEEM são utilizados para pontuação no mais abrangente Teste Cognitivo Cambridge (CAMCOG).

É importante que você fale pausada e claramente. Se o sujeito demonstrar não ter escutado ou compreendido, repita a questão (exceto se o item proibir especificamente a repetição).

NÃO CORRIJA NO CASO DE RESPOSTAS ERRADAS.

Tome nota de qualquer resposta não usual, incluindo itens de memória extras evocados.

Codificação: Esta seção difere das outras do CAMDEX, nas quais os sujeitos que não sabem, recusam-se a responder ou dão respostas irrelevantes recebem nota 0 (não 8), o que equivale a dar uma resposta incorreta. Quando um escore 9 ou 99 for dado indique porque a questão não foi perguntada.

Eu lhe farei agora algumas perguntas relacionadas a sua memória e concentração. Algumas delas podem ser bastante fáceis, outras podem ser difíceis, mas nós precisamos fazer as mesmas perguntas a todos.

Orientação

Tempo

120. <i>Em que dia da semana nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
<i>Qual é data de hoje?</i>			
121. <i>Dia</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
122. <i>Mês</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
123. <i>Ano</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
124. <i>Em que semestre do ano nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9

125. <i>Você poderia me dizer onde estamos agora? Por exemplo, em que estado nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
126. <i>Qual o nome desta cidade?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
127. <i>Diga o nome de duas ruas importantes perto daqui (ou perto de sua casa)</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
128. <i>Em que andar deste prédio nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
129. <i>Qual o nome deste lugar ? (ou 'Qual o endereço onde estamos?' Se o exame estiver sendo feito na casa do indivíduo)</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9

Linguagem

Compreensão: Resposta motora

A instrução deve ser repetida integralmente, se o sujeito não completar toda a seqüência de tarefas, sem alteração no tom de voz ou velocidade, para assegurar que seja ouvida e compreendida. Não é permitido sugerir e instruir o sujeito tarefa por tarefa.

Eu irei pedir que você execute algumas tarefas. Por favor, ouça com atenção.

130. <i>Acene com a cabeça</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
131. <i>Toque sua orelha direita com sua mão esquerda</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
132. <i>Antes de olhar para o teto, olhe para o chão</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
133. <i>Bata de leve duas vezes, em cada ombro, com dois dedos, mantendo seus olhos fechados</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9

Compreensão: Resposta verbal

Vou fazer algumas perguntas e gostaria que você respondesse sim ou não

134. <i>Este lugar é um hotel?</i>	Incorreto	0	
	Correto ('não')	1	9

135. <i>As vilas são maiores do que as cidades?</i>	Incorreto	0
	Correto ('não')	1
136. <i>Havia rádio neste país antes de a televisão ser inventada?</i>	Incorreto	0
	Correto ('sim')	1

Expressão: Nomeação

Nas questões 137-138 é necessária nomeação precisa; descrições de função ou respostas aproximadas não são aceitas.

Alguns itens podem ter mais de um nome correto, como indicado. Erros in descrições de funções (i.e. 'usado para medir tempo' para relógio) e respostas aproximadas (i.e. 'máquina de pesar' para balanças; 'saco' ou 'carregador' para mala; 'luz' lâmpada). No caso de respostas aproximadas, você pode dizer 'Você poderia pensar em palavra para isto?'

Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas cert campo 'total'.

137. Mostre um lápis <i>Como isto se chama?</i>	Lápis	—
Mostre um relógio de pulso <i>Como isto se chama?</i>	Relógio	—
	Total	—
138. <i>Vou lhe mostrar alguns objetos. Por favor, diga-me o nome de cada um deles</i>		
Mostre 'Figuras para nomear' no livreto	Sapato, sandália	—
	Máquina de escrever	—
	Balança	—
	Mala, valise	—
	Relógio de parede	—
	Abajur, lâmpada de mesa	—
	Total	—

139. *Diga-me o nome de quantos animais você puder lembrar. Você tem um minuto de tempo.*

Apenas se o paciente pedir esclarecimento, explique que entre os animais estão incluídos pássaros, insetos, humanos, etc. Se este estiver hesitante, tente encorajá-lo com 'Você poderia pensar em mais algum?'

Registre o número correto em um minuto (repetições não são consideradas).

Liste todos os itens no espaço abaixo

Número correto	_____
Nota:	
Recodificação	0 = 0
	1-4 = 1
	5-9 = 2
	10-14 = 3
	15-19 = 4
	20-24 = 5
	25+ = 6

Expressão: Definições

140. <i>O que você faz com um martelo?</i>	Incorreto	0	
	(qualquer uso correto)	1	9
141. <i>Onde as pessoas usualmente compram remédios?</i>	Loja		
	(se incapaz de especificar)	0	
	Correto	1	9
	Drogaria, farmácia		

Nas questões 142-143 uma definição concreta recebe 1 e uma definição abstrata, 2. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação.

142. <i>O que é uma ponte?</i>	Incorreto	0	
	Atravessar a ponte	1	
	Atravessa um rio, etc...	2	9
143. <i>O que é uma opinião?</i>	Incorreto	0	
	Uma boa opinião sobre alguém	1	
	Uma idéia pessoal sobre algo	2	9

Expressão: Repetição

Não é permitido repetir a frase, dessa forma é essencial que você a leia clara e pausadamente, enunciando todas as sílabas.

144. <i>Eu vou dizer algo e gostaria que você repetisse depois que eu terminar:</i>	Incorreto	0	
<i>'Nem aqui, nem ali, nem lá'</i>	Correto	1	9

Expressão: Discurso espontâneo

Nota: Este item é OPCIONAL. Embora seja uma questão valiosa, requer treinamento especial para ser analisada de maneira correta. Ela não contribui para a pontuação no CAMGOG.

MOSTRE “COOKIE THEFT PICTURE” do “Boston Diagnostic Aphasia Battery” (Goodglass & Kaplan, 1972) OU EQUIVALENTE.

145. <i>Agora eu vou lhe mostrar uma figura e gostaria que me dissesse o que está acontecendo nela?</i>	Pontuação simples		
Encoraje, se o sujeito tiver dificuldade, i.e. ‘Poderia me dizer algo mais?’ ou ‘O que você vê aqui?’	Nenhuma resposta, resposta irrelevante		0
	Apenas nomes de objetos, sentenças incompletas		1
	Algumas sentenças apropriadas		2
	Descrição adequada		3

Memória

Evocação

146. *Você pode me dizer quais eram os objetos nas figuras coloridas que eu lhe mostrei pouco tempo atrás?*

A descrição ou os nomes são aceitáveis.

Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo ‘total’

Sapato, sandália	—	
Máquina de escrever	—	
Balança	—	
Malá, valise	—	
Relógio de parede	—	
Abajur, lâmpada de mesa	—	
Total	—	9

Reconhecimento

147. *Quais destas figuras eu lhe mostrei antes?*

Mostre 'Figuras para reconhecimento' no livreto.

Assinale cada item corretamente lembrado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália	—	
Máquina de escrever	—	
Balança	—	
Mala, valise	—	
Relógio de parede	—	
Abajur, lâmpada de mesa	—	
Total	—	9

Recuperação de informação remota

Agora eu vou fazer algumas perguntas sobre o passado.

148. <i>Você poderia me dizer quando terminou a Segunda Guerra Mundial? (dentro de 1 ano)</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(1945)		
149. <i>Você poderia me dizer quando aconteceu o último Golpe Militar no Brasil? (dentro de 1 ano)</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(1964)		
150. <i>Quem foi o Presidente da República que construiu Brasília?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Juscelino Kubitschek)		
151. <i>Quem foi o Presidente da República que renunciou 7 meses depois de assumir o cargo?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Jânio Quadros)		
152. <i>Por qual motivo Carmem Miranda foi famosa ? Qualquer resposta apropriada verbal ou não-verbal que indique memória presente</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(atriz, cantora)		
153. <i>Qual era o nome do Presidente da República que se suicidou no cargo?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Getúlio Vargas)		

Recuperação de informação recente

154. <i>Qual é o nome do atual Presidente da República?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
155. <i>Quem o antecedeu?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
156. <i>Qual é o nome do atual Governador do Estado?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
157. <i>Você poderia me dizer alguma coisa que foi notícia nas últimas duas semanas?</i>	Incorreto	0	
Se uma resposta geral for dada, i.e. 'guerra', pergunte por detalhes	Correto	1	9

Registro

Eu vou dizer o nome de três objetos. Após tê-los dito, eu gostaria que você os repetisse. Grave quais são, porque eu vou perguntar o nome deles novamente dentro de poucos minutos.

158. Nomeie os três seguintes objetos levando 1 segundo para dizer o nome de cada um: <i>vaso, carro, janela</i>	Vaso	—	
Assinale os itens corretos na primeira tentativa e registre o número de itens corretos no campo 'total'	Carro	—	
	Janela	—	
	Total	—	9

Se qualquer erro ou omissão for feito na primeira tentativa, repita todos os nomes até o sujeito aprender todas os três (máximo de cinco repetições). Registre o número de repetições (registre 0 se todas as respostas forem corretas na primeira tentativa)

	Número de repetições	—
--	----------------------	---

Atenção/concentração

159. <i>Agora eu gostaria que você fizesse uma contagem regressiva de 20 até 1</i>	Dois ou mais erros	0	
	Um erro	1	
	Correto	2	9
160. <i>Agora eu gostaria que você subtraísse 7 de 100. Em seguida, subtraia 7 do número que você obteve. Continue subtraindo 7 até eu lhe dizer para parar. Registre as respostas. Dê 1 ponto cada vez que a diferença for 7, mesmo que a resposta anterior seja incorreta. Escore máximo=5 pontos</i>	93	—	
	86	—	
	79	—	
	72	—	
	65	—	
	Total	—	9

Memória: Evocação

161. <i>Quais foram os três objetos que eu lhe pedi que repetisse pouco tempo atrás?</i>	Vaso	—	
	Carro	—	
	Janela	—	
Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de itens corretos no campo 'total'	Total	—	9

Linguagem: Compreensão de leitura

Mostre "Compreensão de leitura" no livreto. Não é necessário o indivíduo ler em voz alta. Se o sujeito ler a instrução, porém não a executar, diga 'Agora faça o que está escrito.'

Leia esta página e então faça o que está escrito.

162. <i>Feche seus olhos</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
163. <i>Se você tem mais do que 50 anos, coloque suas mãos atrás da cabeça</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
Registre 1 apenas se a ação for executada corretamente			

Praxia

Cópia e desenho

O indivíduo deve desenhar e escrever numa folha de papel em branco

164. <i>Copie este desenho (pentágono)</i>	Incorreto	0	
Cada pentágono deve possuir 5 lados e 5 cantos claramente definidos e as intersecções devem formar um diamante	Correto	1	9
165. <i>Copie este desenho (espiral)</i>	Incorreto	0	
Três alças conectadas na orientação correta	Correto	1	9
166. <i>Copie este desenho (casa em 3D)</i>	Incorreto	0	
Requer janelas, porta e chaminé na posição correta e desenhados em 3D	Correto	1	9
167. <i>Desenhe um relógio grande e coloque todos os números nele</i>	Círculo (quadrado é aceitável)	—	
Quando o sujeito tiver feito isso, diga:	Todos os números em posições corretas	—	
<i>'Agora coloque os ponteiros, indicando dez para as onze.'</i>	Hora correta	—	
	Total	—	9

Escrita: Espontânea

168. <i>Escreva uma sentença nesta folha de papel</i>	Incorreto	0	
Pergunte ao sujeito o que ele escreveu e transcreva na folha de respostas.	Correto	1	9
A ortografia e a gramática não são importantes. A sentença deve ter sujeito (real ou implícito) e um verbo. 'Socorro!' ou 'Vá embora' são aceitáveis			

Praxia: Ideacional

Leia as seguintes instruções e então entregue ao sujeito uma folha de papel.

169. <i>Eu vou lhe dar uma folha de papel. Quando eu o fizer, pegue-o com sua mão direita. Dobre o papel ao meio, com ambas as mãos, e coloque-o no seu colo.</i>	Pega com a mão direita	—	
Não repita as instruções ou ajude. Pontue como correto um movimento, apenas se ele tiver sido feito na seqüência correta. Assinale cada movimento correto e registre o número de acertos no campo 'total'	Dobra ao meio	—	
Pontuação máxima = 3 pontos	Coloca no colo	—	
	Total	—	9

Dê um envelope ao indivíduo

170. <i>Coloque o papel no envelope e feche-o</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9

Escrita: Ditado

171. <i>Escreva este nome e endereço no envelope:</i>	Incorreto	0	
<i>João da Silva</i>	Pobre, mas aceitável	1	
<i>Rua José Camargo, 42</i>	Correto	2	
<i>Perdizes</i>			
A ortografia e caligrafia não são importantes. O critério é se a carta chegará ou não ao destinatário: i.e. 'Jão da Siva' é aceitável; '24' e 'Perdidos' são incorretos.			
Em seguida diga:			
<i>Por favor, tente se lembrar deste nome e endereço, pois eu pedirei que você os repita mais tarde.</i>			
Se o sujeito é incapaz de escrever, diga o endereço devagar, duas vezes, e peça para que ele o memorize			

Praxia: Ideomotor

178. <i>Qual era o nome e o endereço que você escreveu no envelope pouco tempo atrás?</i>	João da Silva	—	
Assinale cada item correto e registre o número de respostas certas no 'total'	Rua José Camargo	—	
	42	—	
	Perdizes	—	
	Total	—	9

Pensamento Abstrato

Estas questões investigam a capacidade de pensar de forma abstrata. Respostas abstratas recebem 2, respostas concretas, 1. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação. Se o sujeito disser: 'Eles não são semelhantes', diga: 'Eles são semelhantes de alguma maneira. Você poderia me dizer de que maneira eles são semelhantes?'

Eu vou lhe dizer o nome de duas coisas e gostaria que você me dissesse de que maneira elas são semelhantes. Por exemplo, um cachorro e um macaco são semelhantes porque ambos são animais.

179. <i>De que maneira uma maçã e uma banana se assemelham?</i>	Redondo, tem calorias	0	
	Alimento, germina, tem casca	1	
Registre a resposta.	Fruta	2	9
Somente nesta questão, se a pontuação for menor que 2 diga:			
'Elas também são semelhantes porque ambas são frutas'			
180. <i>De que maneira uma camisa e um vestido se assemelham?</i>	Tem botões	0	
	Para vestir, feito de pano, mantém você aquecido	1	
Registre a resposta	Roupa, vestimenta	2	9
181. <i>De que maneira uma mesa e uma cadeira se assemelham?</i>	De madeira, tem 4 pés, objeto doméstico	0	
	Usado para refeições	1	
Registre a resposta	Móveis	2	9
182. <i>De que maneira uma planta e um animal se assemelham?</i>	Úteis ao homem, carregam germes	0	
	Crescem, precisam de comida, são da natureza	1	
Registre a resposta	Seres vivos	2	9

Percepção: Visual

Pessoas famosas

Mostre 'Reconhecimento de pessoas famosas' no livreto

183. <i>Quem é?</i>	Pelé	—	
---------------------	------	---	--

Pontue como correto se a figura for reconhecida. O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.

Papa	—	
Total	—	9

Constância de objeto

184. *Estas são fotografias de objetos tiradas de ângulos não usuais. Você pode me dizer o que são estes objetos?*

O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis.

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no 'total'

Óculos	—	
Sapato	—	
Mala, bolsa	—	
Xícara e pires	—	
Telefone	—	
Cachimbo	—	
Total	—	

Reconhecimento de pessoas/função

185. *Você pode me dizer quem é, ou o que ele/ela faz*
Aponte quaisquer duas pessoas disponíveis, isto é, faxineira, médico, enfermeira, paciente, parente. Se não há ninguém disponível registre 9

Incorreto	0	
Correto	1	9

Passagem de tempo

186. *Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer que horas são? (hora mais próxima)*

Incorreto	0	
Correto	1	9

187. *Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer há quanto tempo nós estamos conversando?*

Tempo em minutos	—	999
Registre na folha de pontuação:	—	999

Hora final da entrevista com o paciente

Real duração da entrevista (minutos)

Confira a hora registrada no início da Seção A

ANEXO B: Mini Exame do Estado Mental (Folstein e cols, 1975)

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

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, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as 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 para frente)

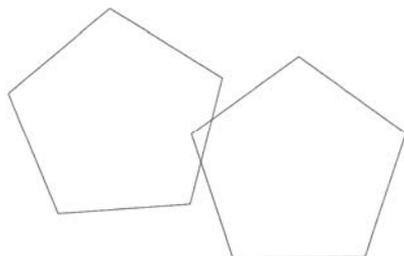
EVOCAÇÃO

- Pergunte 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 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



ANEXO C: Escala de atividades da Vida Diária – Katz (KATZ e cols, 1963)**1- Banho**

- (A) Não precisa de assistência
- (B) Recebe assistência para banhar uma parte do corpo (ex: pernas e costas)
- (C) Recebe assistência para banhar mais de uma parte do corpo

2- Continência

- (A) Controle urinário e fecal completos
- (B) Acidentes ocasionais
- (C) Necessita de supervisão para manter o controle urinário e fecal, usa cateter ou é incontinente

3- Vestir-se (incluindo tirar vestuário do armário; roupas íntimas)

- (A) Veste-se completamente sem ajuda
- (B) Veste-se sozinho exceto em amarrar sapatos
- (C) Recebe assistência para pegar as roupas; vestir-se ou despir-se sem restrição

4- Comer

- (A) Alimenta-se sem assistência
- (B) Precisa de ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão
- (C) Recebe assistência para comer ou utiliza alimentação parental ou enteral
- (D) Recebe assistência para comer batido ou amassado

5- Higiene pessoal (Ir ao banheiro; limpar-se; arrumar as roupas)

- (A) Não necessita de assistência (pode usar objetos para ajuda como andador)
- (B) Recebe assistência
- (C) Não usa banheiro para evacuar ou urinar

6- Transferência

- (A) Deita-se e sai da cama sem assistência (podendo usar objeto de suporte

como andador)

- (B) Precisa de assistência par mover-se da cama ou cadeira
- (C) Não consegue sair da cama

Resposta: (máxima) =18 pontos

- (A) = 03 pontos
- (B) = 02 pontos
- (c) = 01 ponto

Atividades Instrumentais

Usar telefone	arrumar casa	sair sozinho
Ir às compras	tomar medicações	
Preparar comidas	manejar dinheiro	

Anexo D: CDR (“Clinical Dementia Rating”) – Escala de avaliação da gravidade da demência (HUGHES e cols, 1982).



Centro de Medicina do Idoso HUB-UnB
Centro de Referência para Portadores da Doença de Alzheimer

Avaliação clínica da demência
(Clinical dementia rating-CDR)

Nome : _____

Registro: _____

	Nenhuma 0	Questionável 0,5	Leve 1	Moderada 2	Grave 3
Assuntos comunitários	Funcionalmente independente ao nível usual de trabalho, compras, atividades voluntárias e grupos sociais.	Leve incapacidade nestas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades, ainda que possa se engajar em algumas. Parece normal quando casualmente inspecionado.	Sem pretensão de manter funções independentes fora do domicílio. Parece suficientemente bem para ser levado à atividades fora do domicílio familiar.	Parece muito doente para ser levado para fora do domicílio
Atividades domésticas e passatempos	Vida doméstica, passatempo e interesse intelectual, bem mantidos.	Vida doméstica, passatempo e interesse intelectual levemente comprometido.	Incapacidade leve, porém definitiva, para atividades do lar. Abandono de atividades mais difíceis, passatempos complicados. Outros interesses abandonados.	Somente as ações simples estão preservadas; interesse restrito.	Ausência de atividades significantes no domicílio.
Cuidado pessoal	Plenamente capaz de manter auto-cuidado		Necessita "incentivo".	Requer assistência no vestuário, higiene e manejo de itens pessoais	Requer muita ajuda no cuidado pessoal; incontinência frequente.
Julgamento e resolução de problema	Resolve problemas do dia-a-dia, incluindo atividades comerciais e financeiras; capacidade de julgamento adequado quando comparada ao desempenho anterior.	Incapacidade leve para resolver problemas, identificar similaridades e diferenças	Dificuldade moderada no manejo de problemas, identificação de similaridades e diferenças. Julgamento social usualmente preservado.	Enorme incapacidade para manejar problemas, similaridades e diferenças. Julgamento social comprometido	Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas.
Memória	Sem perda da memória; esquecimento inconstante	Esquecimento leve consistente; relembra parcialmente eventos. "Esquecimento benigno".	Perda moderada da memória, mais acentuada para eventos recentes. Interferência nas atividades da vida diária.	Perda grave da memória, com retenção apenas de dados fortemente consolidados; novos dados rapidamente perdidos.	Grave perda da memória; apenas fragmentos permanecem.
Orientação	Orientação plena	Orientação plena, exceto dificuldade branda com datas.	Dificuldade moderada com datas, orientação quanto ao "espaço" onde se realiza exame; pode apresentar desorientação geográfica.	Dificuldade grave com datas, desorientação usual quanto ao tempo, <u>permanente</u> quanto ao espaço.	Orientação apenas em relação à pessoa.

Grau de acometimento:

Examinador (assinatura, carimbo e registro no CRM DF)

ANEXO E: Escala de Isquemia de Hachinski (HACHINSKI e cols, 1975).

Escala de Isquemia de Hachinski	pontos
Início abrupto	2
Deterioração ‘Em degraus’	1
Curso flutuante	2
Confusão noturna	1
Labilidade emocional	1
História de hipertensão	1
História de AVC	2
Evidência de arteriosclerose associada	1
Sistema neurológico focais	2
Sinais neurológicos focais	2

Um escore de 4 ou menos sugere que o quadro demencial é predominantemente degenerativo, sendo pouco provável a etiologia vascular. Quando igual ou superior a 8, a etiologia vascular ou uma forma mista com elevada contribuição vascular é mais provável.

ANEXO F: Termo de consentimento pós-informado idosos sadios

Universidade de Brasília

Serviço de Cardiologia – Hospital Universitário

Laboratório Cardiovascular – Departamento de Clínica Médica

Projeto de Pesquisa

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E AVALIAÇÃO COGNITIVA

Pesquisadores

Profº Dr. Luiz Fernando Junqueira Junior

Professor Titular de Cardiologia, Dep de Clínica Médica/UnB, Pesquisador do CNPq- Doutor

Profª Drª Maria Alice de V.Toledo

Professor Assistente de Geriatria, Dep de Clínica Médica/UnB - Mestre

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, abaixo-assinado, juntamente com um dos Pesquisadores, declaro ter lido e compreendido o presente termo de consentimento para participação como voluntário (a) nesta pesquisa, que informa o seguinte:

1. Estou participando, de livre e espontânea vontade, de um projeto de pesquisa que visa avaliar a variabilidade da frequência cardíaca e relacionar esses dados com perguntas que avaliam memória, orientação, pensamento e percepção.
2. Será feita uma consulta médica, no início do exame, na qual, responderei a algumas perguntas sobre minha pessoa e sobre minha saúde, estando sendo examinado (a) por um dos Pesquisadores Responsáveis.
3. Serão realizados dois exames não invasivos: um eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e um ecodopplercardiograma.

4. As perguntas que avaliam memória, orientação, pensamento e percepção podem demorar, em média, cerca de 60 minutos.
5. No caso de serem necessários outros tipos de exames, de acordo com o que foi observado na consulta médica e nos testes realizados, isto será explicado. Tais exames poderão ser pedidos e avaliados pelo próprio Pesquisador, ou recomendados por ele para serem feitos de acordo com o médico da pessoa, quando for o caso.
6. Quando os exames estiverem concluídos, serei informado, detalhadamente, sobre os resultados e poderei ter um laudo descritivo dos mesmos.
7. Quaisquer informações médicas ou resultados obtidos serão mantidos sob sigilo. A descrição dos mesmos, em publicações científicas, não identificará a pessoa examinada.
8. Entendo que eu posso não ter qualquer benefício pela participação nessa pesquisa, a não ser o da consulta médica e da realização de exames especializados, que indicarão o meu estado de saúde.
9. Tenho assegurado o direito de abandonar a participação na investigação a qualquer momento, se assim o desejar, bastando, para isso, comunicar minha decisão aos pesquisadores.

Brasília, de de 200....

.....

Voluntário

Pesquisador

ANEXO G: Termo de consentimento pós-informado idosos com doença de
Alzheimer

Universidade de Brasília

Serviço de Cardiologia – Hospital Universitário

Laboratório Cardiovascular – Departamento de Clínica Médica

Projeto de Pesquisa

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
E AVALIAÇÃO COGNITIVA**

Pesquisadores

Profº Dr. Luiz Fernando Junqueira Junior

Professor Titular de Cardiologia, Dep de Clínica Médica/UnB, Pesquisador do CNPq- Doutor

Profª Drª Maria Alice de V.Toledo

Professor Assistente de Geriatria, Dep de Clínica Médica/UnB - Mestre

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO- Pacientes com
Doença de Alzheimer**

Eu, abaixo-
assinado, responsável legal pelo Sr.(a),
juntamente com um dos Pesquisadores, declaro ter lido e compreendido o presente termo de
consentimento para participação como voluntário (a) nesta pesquisa, que informa o seguinte:

1. Estou autorizando a participação do paciente sob minha responsabilidade, de livre e espontânea vontade, em um projeto de pesquisa, que visa avaliar a variabilidade da frequência cardíaca e relacionar esses dados com perguntas que avaliam memória, orientação, pensamento e percepção.
2. Será feita uma consulta médica no início do exame, na qual, juntamente

com o paciente terei que responder a algumas perguntas sobre a pessoa e a saúde do mesmo. Nessa consulta, o paciente será examinado (a) por um dos Pesquisadores Responsáveis.

3. Serão realizados dois exames não invasivos: um eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e um ecodopplercardiograma.
4. As perguntas que avaliam memória, orientação, pensamento e percepção podem demorar, em média, cerca de 60 minutos.
5. No caso de serem necessários outros tipos de exames, de acordo com o que foi observado na consulta médica e nos testes realizados, isto será explicado. Tais exames poderão ser pedidos e avaliados pelo próprio Pesquisador, ou recomendados por ela para serem feitos de acordo com o médico da pessoa, quando for o caso.
6. Quando os exames estiverem concluídos, seremos informados, detalhadamente, sobre os resultados e poderemos ter um laudo descritivo dos mesmos.
7. Quaisquer informações médicas ou resultados obtidos serão mantidos sob sigilo. A descrição dos mesmos em publicações científicas, não identificará a pessoa examinada.
8. Entendo que eu e o paciente sob minha responsabilidade, poderemos não ter qualquer benefício pela participação nessa pesquisa, a não ser o da consulta médica e da realização de exames especializados, que indicarão o seu estado de saúde.
9. Tenho assegurado o direito de abandonar a participação na investigação a qualquer momento, se assim o desejar, bastando, para isso, comunicar minha decisão aos pesquisadores.

Brasília, de de 200....

.....
responsável legal

.....
pesquisador

ANEXO H: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

*Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB
Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-900 – Brasília, DF
Telefone: (61) 307-2520*

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: **CEP-FM 031/2005**

Título: **“Análise correlativa da capacidade cognitiva e função autonômica cardíaca em idosos portadores de doença de Alzheimer”**

Pesquisador responsável: **Maria Alice de Vilhena Toledo**

Documentos analisados: **Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) do pesquisador(es)**

Data de entrada: **15/04/2005**

Proposição do(a) Relator(a):

- Aprovação**
 Aprovação com pendências
 Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: **25/05/2005**

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: **25/05/2005**

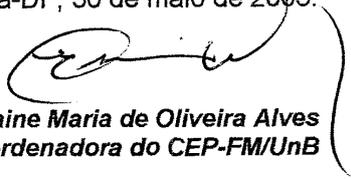
PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, a Coordenação do CEP-FM decidiu **APROVAR** em sua 5ª Reunião Ordinária de 2005 realizada no dia 25/05/2005, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Observação:

- 1 - Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
- 2 - O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília-DF, 30 de maio de 2005.


Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do CEP-FM/UnB

ANEXO I: Escala de Depressão Geriátrica (YESAVAGE JA e cols, 1983)

- | | |
|--|--------------|
| 1- Você está satisfeito com a vida? | (não) |
| 2- Você se afastou das atividades e das coisas de seu interesse? | (sim) |
| 3- Você acha sua vida vazia? | (sim) |
| 4- Você se aborrece com frequência? | (sim) |
| 5- Você está sempre de bom humor? | (não) |
| 6- Você tem um pressentimento de que algo de mal vai lhe acontecer? | (sim) |
| 7- Você se sente feliz na maior parte do tempo? | (não) |
| 8- Você se sente desamparado? | (sim) |
| 9- Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas diferentes? | (sim) |
| 10- Você acredita que sua memória é pior que a dos outros? | (sim) |
| 11- Você acha bom estar vivo? (agora) | (não) |
| 12- Você se sente inútil? | (sim) |
| 13- Você se sente cheio de energia? | (não) |
| 14- Você se julga sem esperança em relação a seu estado atual? | (sim) |
| 15- Você acha que a maioria das pessoas está melhor do que você? | (sim) |
-

Quando a resposta for:

igual a resposta entre parênteses = 1 ponto

diferente da resposta entre parênteses = 0 ponto

*Resultado até 5 é considerado normal; 6-10 sugere depressão mínima ou moderada; superior a 10 é compatível com depressão grave.

STROOP TEST

Nome
Examinador

PONTOS

Vd Az Am Ve
Am Ve Vd Az
Az Vd Am Ve
Az Am Ve Vd
Ve Vd Az Am
Am Vd Az Ve

CORES

Vd Az Am Ve
Am Ve Vd Az
Az Vd Am Ve
Az Am Ve Vd
Ve Vd Az Am
Am Vd Az Ve

PALAVRAS

Ve Am Az Vd
Az Vd Ve Am
Am Ve Az Vd
Am Az Vd Ve
Vd Ve Am Az
Az Ve Am Vd

Tempo

Erros

I

II

III

ANEXO K: Teste *Digit Span*, ordem direta e inversa

3. DIGIT SPAN

- 1) DIZER NA VELOCIDADE DE 1 POR SEGUNDO e pedir para repetir após.
- 2) administrar as duas tentativas.
- 3) descontinuar após falha em AMBAS as tentativas de um mesmo item qualquer.
- 4) score 2 para ambas as tentativas certas, score 1 para apenas uma delas e score 0 para ambas erradas.

DIGITS FORWARD		Pass-Fail	Score 2, 1, or 0	DIGITS BACKWARD *		Pass-Fail	Score 2, 1, or 0
1.	5-8-2			1.	2-4		
	6-9-4				5-8		
2.	6-4-3-9			2.	6-2-9		
	7-2-8-6				4-1-5		
3.	4-2-7-3-1			3.	3-2-7-9		
	7-5-8-3-6				4-9-6-8		
4.	6-1-9-4-7-3			4.	1-5-2-8-6		
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3		
5.	5-9-1-7-4-2-8			5.	5-3-9-4-1-8		
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6		
6.	5-8-1-9-2-6-4-7			6.	8-1-2-9-3-6-5		
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8		
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7.	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3		
Total Forward			Max=14	Total Backward			Max=14

Administer DIGITS BACKWARD even if subject scores 0 on DIGITS FORWARD.

	+		=	
Forward		Backward		Total
				Max=28

ANEXO M: Teste do controle mental

CONTROLE MENTAL

- 1) anotar o tempo. Tempo limite para cada item=30"
 2) score 2 = tudo certo, no certo limite.
 score 1 = um erro, no tempo limite.
 score 0 = dois ou mais erros, dentro do tempo limite.
 3) nas questões 1 e 2 cada omissão ou inversão, conte como 1 erro.
 4) na questão 3 se o paciente chegar a 40 no tempo limite, dê 1 crédito. Contar cada adição como 1 erro, independente da sequência.

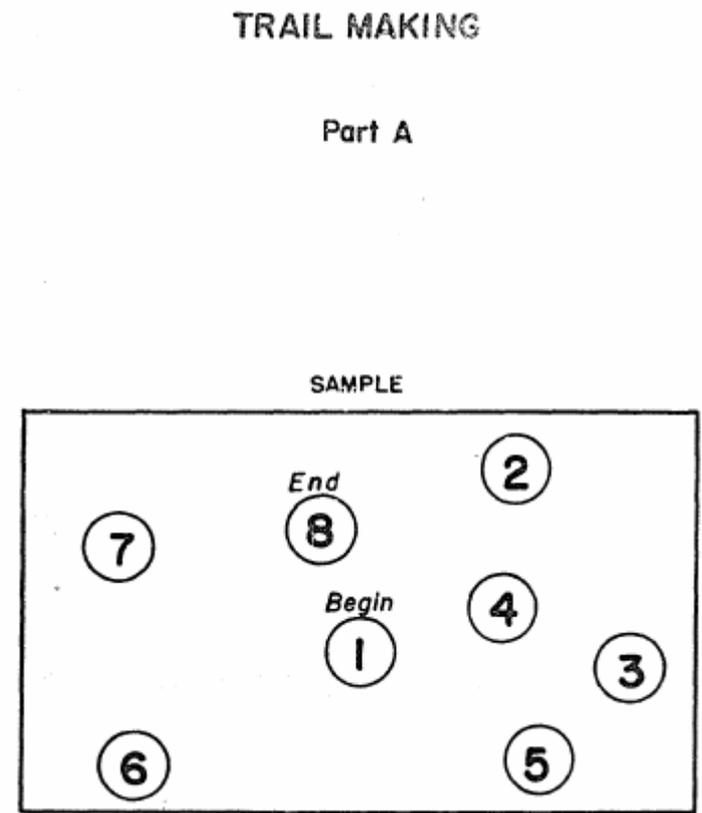
1) diga: "Eu quero ver com que rapidez você é capaz de contar de trás para frente, de 20 até 1, dessa forma: 20,19,18...até chegar a 1."

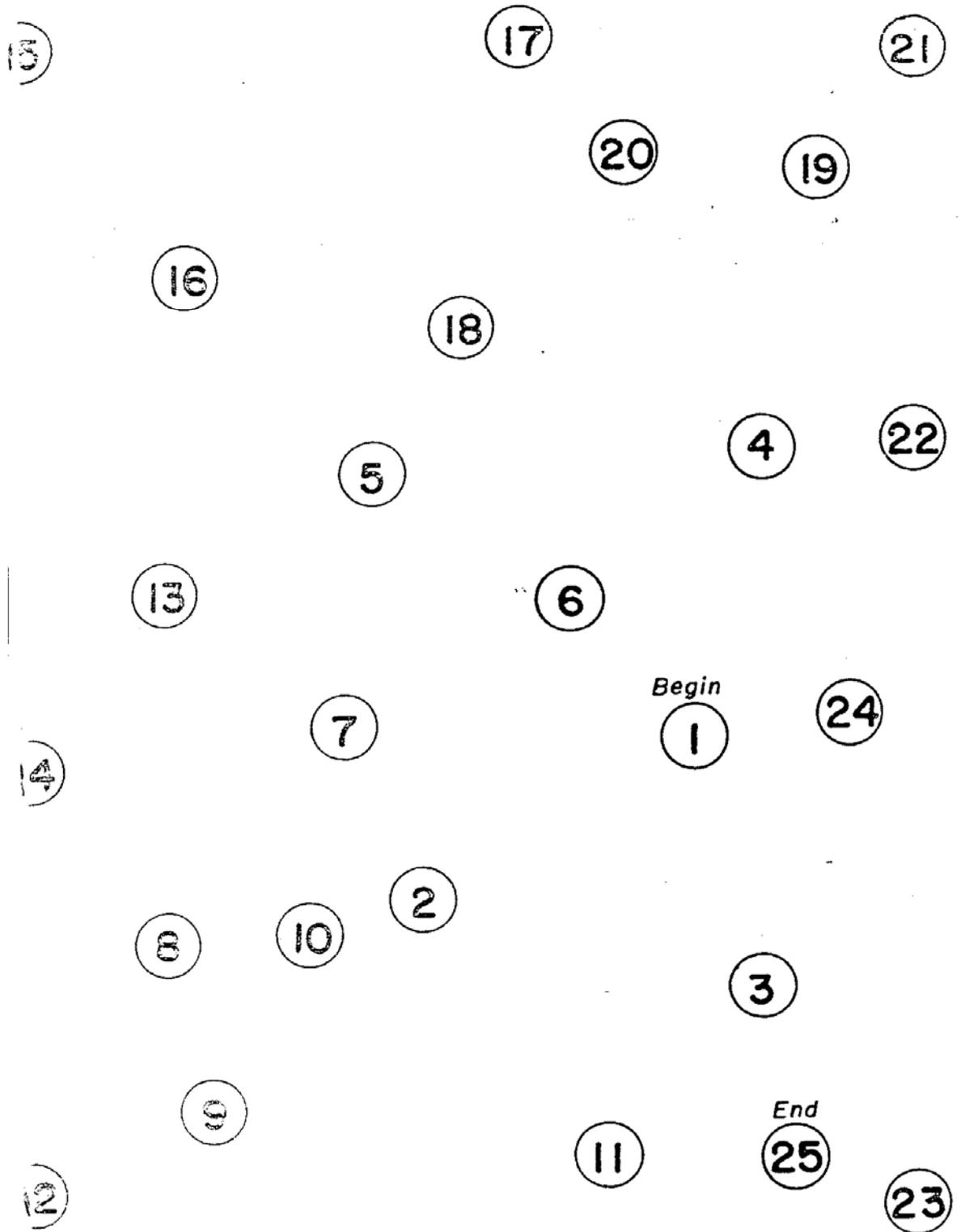
2) diga: "Eu quero ver com que rapidez você pode me dizer o alfabeto, dessa forma: A,B,C...comece!" Repita as instruções se necessário, MAS NÃO DE NENHUMA AJUDA.

3) diga: "Eu quero ver com que rapidez você conta de 3 em 3, começando por 1, dessa forma: 1,4,7..." Repita as instruções se necessário, MAS NÃO DE NENHUMA AJUDA.

MENTAL CONTROL - Administer all items.				Time	Errors	Score 2, 1 or 0										
1. (30 sec.)	20	19	18	17	16	15	14	13	12							
	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1					
2. (30 sec.)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M			
	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z			
3. (45 sec.)	1	4	7	10	13	16	19	22								
	25	28	31	34	37	40										
											Max. = 6					
											Total					

ANEXO N: Teste do *Trail Making* parte A e B

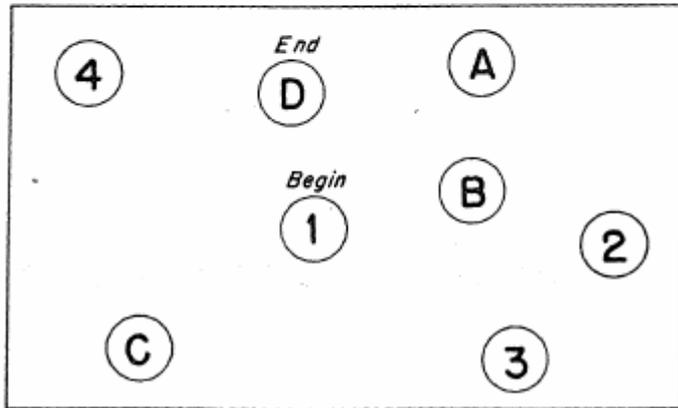


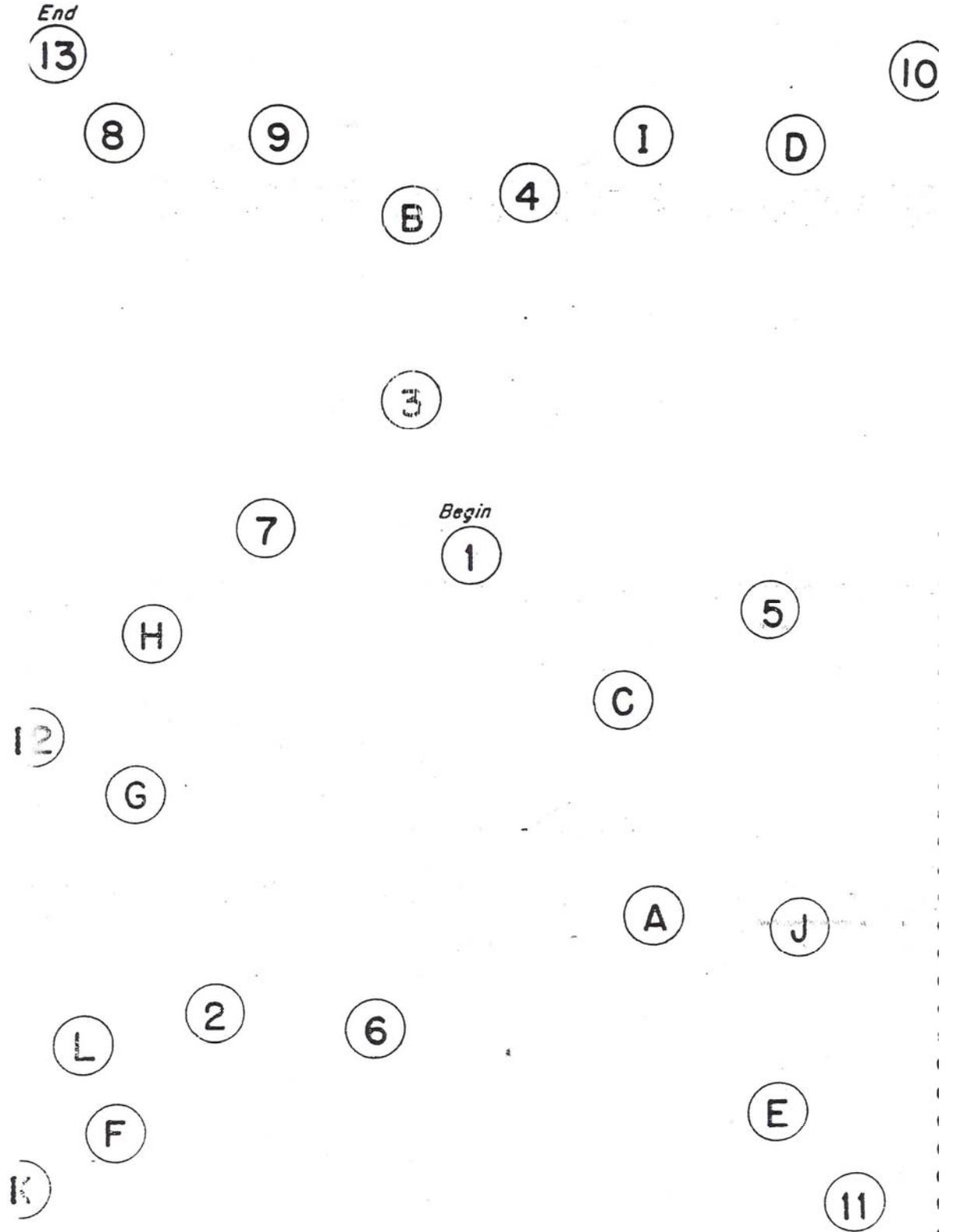


TRAIL MAKING

Part B

SAMPLE





ANEXO O: Teste AVLT (*Auditory Verbal Learning Test*)

AVLT - AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (Rey)

Nome:

Examinador:

Data:

I	II	III	IV	V	B	VI
livro	livro	livro	livro	livro	mesa	livro
flor	flor	flor	flor	flor	pássaro	flor
socorro	socorro	socorro	socorro	socorro	trem	socorro
tapete	tapete	tapete	tapete	tapete	sapato	tapete
riacho	riacho	riacho	riacho	riacho	fogão	riacho
montanha	montanha	montanha	montanha	montanha	sal	montanha
dedo	dedo	dedo	dedo	dedo	óculos	dedo
maçã	maçã	maçã	maçã	maçã	toalha	maçã
chaminé	chaminé	chaminé	chaminé	chaminé	nuvem	chaminé
botão	botão	botão	botão	botão	barco	botão
ovelha	ovelha	ovelha	ovelha	ovelha	viola	ovelha
chave	chave	chave	chave	chave	arma	chave
chocalho	chocalho	chocalho	chocalho	chocalho	lápiz	chocalho
ouro	ouro	ouro	ouro	ouro	igreja	ouro
loja	loja	loja	loja	loja	peixe	loja

.....

.....

erros confabulatórios (EC)

erros associativos (EA)

repetições (R)

intrusões (A/B)

AVLT - AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (Rey)

EVOCAÇÃO TARDIA (DELAYED RECALL) (30 minutos)

VII

livro
 flor
 socorro
 tapete
 riacho
 montanha
 dedo
 maçã
 chaminé
 botão
 ovelha
 chave
 chocalho
 ouro
 loja

RECONHECIMENTO (RECOGNITION)

livro	socorro	sapato	maçã	lâpis
prata	tomate	caneta	carrapato	chocalho
flor	pássaro	cadeira	nuvem	igreja
cabra	chinelo	fogão	arma	marco
tapete	dedo	músculos	nariz	ouro
ônibus	couro	óculos	chave	loja
mesa	riacho	chaminé	sal	medo
planta	açúcar	ovelha	feixe	viola
trem	toalha	caderno	barco	peixe
chapéu	ladrão	sol	botão	montanha

Anexo P -Valores individuais dos índices amostrais temporais da variabilidade da frequência cardíaca, nas posturas supina e ortostática, em idosos saudáveis. Brasília, 2006.

Indivíduos	Número i RR			Média (ms)			Desvio-padrão (ms)			Coef Variação (%)			pNN50(%)			r-MSSD(ms)		
	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
MSO	349,00	399,00	14,33	856,00	732,00	14,49	42,50	14,90	-64,94	4,96	2,04	-58,87	0,29	0,00	-100,00	17,08	7,02	-58,90
ALA	404,00	445,00	10,15	741,00	665,00	10,26	27,90	21,90	-21,51	3,77	3,29	-12,73	0,00	0,00	0,00	8,89	7,10	-20,13
EACF	329,00	368,00	11,85	908,00	814,00	10,35	34,50	38,40	0,70	3,79	4,71	24,27	1,52	0,27	-82,24	20,87	16,45	-21,18
MGP	331,00	342,00	3,32	905,00	878,00	-2,98	53,50	29,50	-44,86	5,91	3,36	-43,15	6,66	10,55	58,41	25,37	28,32	11,63
EAM	443,00	427,00	-3,61	676,00	662,00	-2,07	19,90	19,30	-3,02	2,94	2,91	-1,02	0,00	0,00	0,00	5,82	7,64	31,27
FACL	316,00	399,00	26,27	944,00	749,00	20,66	49,40	25,60	-48,18	5,22	3,42	0,18	0,95	0,00	0,00	15,43	10,40	-32,60
MFF	504,00	505,00	0,20	594,00	592,00	-0,34	23,90	33,10	38,49	4,02	5,57	38,56	0,00	0,19	0,00	9,57	14,39	50,37
CNC	279,00	323,00	15,77	1070,00	924,00	13,64	53,70	35,20	-34,45	5,01	3,81	-23,95	8,27	1,86	-77,51	36,02	24,58	-31,76
JPF	277,00	340,00	22,74	1079,00	880,00	18,44	42,50	39,00	-8,24	3,93	4,43	12,72	24,27	5,01	100,00	46,27	26,80	-42,08
JFH	366,00	369,00	0,82	818,00	806,00	-1,47	29,20	29,50	1,03	3,56	3,66	2,81	0,27	0,54	0,00	15,73	13,49	-14,24
DMM	315,00	357,00	13,33	949,00	839,00	11,59	28,50	35,30	23,86	3,00	4,21	40,33	0,00	0,00	0,00	10,90	13,35	22,48
MFR	332,00	401,00	20,78	875,00	746,00	14,74	20,50	32,00	56,10	2,34	4,29	83,33	0,00	0,00	0,00	10,00	11,30	13,00
MHC	364,00	410,00	12,64	822,00	731,00	11,07	25,80	24,50	-5,04	3,14	3,35	6,69	0,55	0,00	-100,00	18,80	13,41	-28,67
MBS	373,00	388,00	4,02	769,00	745,00	-3,12	22,40	26,70	19,20	2,92	3,58	22,60	0,54	0,52	-3,70	18,20	19,00	4,40
AFV	312,00	291,00	-6,73	952,00	1008,00	5,88	56,30	48,60	-13,68	5,91	4,82	-18,44	14,80	7,60	-48,65	37,20	28,80	-22,58
MPM	329,00	379,00	15,20	908,00	790,00	13,00	21,40	20,30	-5,14	2,35	2,57	9,36	0,00	0,26	0,00	14,10	14,50	2,84
MAS	259,00	311,00	20,08	1158,00	963,00	16,84	19,50	22,90	17,44	1,68	2,37	41,07	0,00	0,00	0,00	11,90	17,70	48,74
TR	321,00	340,00	5,92	932,00	854,00	-8,37	18,80	25,70	36,70	2,02	3,01	49,01	0,00	0,29	0,00	18,20	17,80	-2,20
MCQ	388,00	475,00	22,42	772,00	629,00	18,52	52,20	18,30	-64,94	6,77	2,90	-57,16	3,60	0,00	-100,00	21,90	8,70	-60,27
DSM	347,00	377,00	8,65	861,00	779,00	-9,52	19,50	14,50	-25,64	2,26	1,86	-17,70	0,00	0,00	0,00	18,60	14,20	-23,66
JAT	354,00	386,00	9,04	834,00	776,00	-6,95	17,10	21,20	23,98	2,04	2,73	33,82	0,28	0,78	178,57	12,90	17,90	38,76
AF	401,00	383,00	-4,49	745,00	684,00	-8,19	7,60	9,00	18,42	1,02	1,31	28,43	0,00	0,00	0,00	5,70	11,40	100,00
EP	416,00	400,00	-3,85	719,00	702,00	-2,36	17,30	16,10	-6,94	2,41	2,30	-4,56	0,00	0,00	0,00	11,00	13,20	20,00
TRS	376,00	398,00	5,85	796,00	751,00	-5,65	18,60	14,70	-20,97	2,33	1,95	-16,31	0,00	0,25	0,00	11,00	10,20	-7,27

Número i RR : número de intervalos R-R; Coef Variação: Coeficiente de variação; pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes no período de análise selecionado.

Anexo Q - Valores individuais dos seguintes índices amostrais espectrais da variabilidade da frequência cardíaca: área espectral total, área absoluta de muito baixa frequência, área absoluta de baixa frequência, área absoluta de alta frequência e razão entre as áreas de baixa frequência/alta frequências espectrais, nas posturas supina e ortostática, em idosos saudáveis. Brasília, 2006.

Indivíduos	Área Total (ms ²)			Área Abs MBF (ms ²)			Área Abs BF (ms ²)			Área Abs AF			Razão BF/AF		
	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
MSO	363,60	30,40	-91,64	291,90	23,80	-91,85	52,10	4,70	-90,98	19,60	1,80	-90,82	2,66	2,58	-3,01
ALA	145,60	74,70	-48,70	83,90	25,80	-69,25	56,50	46,60	-17,52	5,20	2,30	-55,77	10,85	20,63	90,14
EACF	193,00	389,90	102,02	141,70	343,30	142,27	33,90	26,60	0,70	17,30	19,90	15,03	1,96	1,33	-32,14
MGP	402,90	144,30	-64,18	229,60	82,40	-64,11	121,30	39,00	-67,85	52,00	22,90	-55,96	2,33	1,70	-27,04
EAM	66,70	75,50	13,19	40,40	60,70	50,25	23,20	10,60	-54,31	3,10	4,10	32,26	7,38	2,58	-65,04
FACL	414,10	83,40	-79,86	316,90	8,40	-97,35	82,80	70,80	-14,49	14,40	4,10	0,18	5,74	17,15	198,78
MFF	85,90	214,40	149,59	37,40	36,70	-1,87	33,80	159,80	372,78	14,60	17,80	21,92	2,31	8,95	287,45
CNC	276,20	201,50	-27,05	147,40	95,20	-35,41	49,10	68,20	38,90	79,70	38,00	-52,32	0,62	1,79	188,71
JPF	329,10	292,10	-11,24	24,50	104,50	326,53	145,50	134,70	-7,42	159,00	52,80	-66,79	0,91	2,55	180,22
JFH	179,10	164,10	-8,38	128,20	124,90	-2,57	30,50	32,20	5,57	20,40	6,90	-66,18	1,49	4,61	209,40
DMM	166,60	178,10	6,90	126,00	120,00	-4,76	33,20	45,00	35,54	7,40	13,10	77,03	4,47	3,45	-22,82
MFR	80,70	187,10	131,85	53,30	114,20	114,26	21,60	66,30	206,94	5,80	6,70	15,52	3,76	9,88	162,77
MHC	106,10	101,10	-4,71	46,80	63,60	35,90	25,30	25,30	0,00	33,90	12,20	-64,01	0,75	2,07	176,00
MBS	77,80	126,40	62,47	35,90	48,90	36,21	20,50	45,80	123,41	21,40	31,80	48,60	0,95	1,44	51,58
AFV	522,80	332,40	-36,42	165,00	156,00	-5,45	256,70	150,80	-41,25	101,20	25,70	-74,60	2,54	5,87	131,10
MPM	67,40	62,50	-7,27	31,30	32,50	3,83	27,10	17,80	-34,32	9,00	12,30	36,67	3,00	1,45	-51,67
AMS	67,00	74,90	11,79	37,10	44,20	19,14	21,10	10,80	-48,82	8,80	19,90	126,14	2,38	0,54	-77,31
TR	43,20	89,90	108,10	22,40	40,50	80,80	4,90	25,30	416,33	15,80	24,10	52,53	0,31	1,05	238,71
MCQ	575,60	59,90	-89,59	423,50	38,30	-90,96	118,10	17,10	-85,52	34,00	4,60	-86,47	3,48	3,71	6,61
DSM	61,20	29,40	-51,96	28,20	10,50	-62,77	7,30	4,80	-34,25	25,70	14,10	-45,14	0,28	0,34	21,43
JAT	38,20	88,90	132,72	24,00	61,10	154,58	7,80	14,30	83,33	6,30	13,50	114,29	1,24	1,06	-14,52
AF	7,60	9,70	27,63	5,10	6,50	27,45	1,00	0,50	-50,00	1,50	2,60	73,33	0,66	0,20	-69,70
EP	61,20	40,50	-33,82	41,60	17,30	-58,41	11,10	11,50	3,60	8,50	11,70	37,65	1,31	0,99	-24,43
TRS	61,60	27,50	-55,36	43,40	13,30	-69,35	10,30	10,50	1,94	7,80	3,70	-52,56	1,32	2,80	112,12

Área Abs MBF: área absoluta de muito baixa frequência; Área Abs BF: área absoluta de baixa frequência; Área Abs AF: área absoluta de alta frequência; Razão BF/AF: razão baixa frequência/alta frequência; sup: supina; ort: ortostática.

Anexo R - Valores individuais dos seguintes índices amostrais espectrais da variabilidade da frequência cardíaca: área relativa de muito baixa frequência, área relativa de baixa frequência, área relativa de alta frequência, área normalizada de baixa frequência e área normalizada de alta frequência nas posturas supina e ortostática, em idosos saudáveis. Brasília, 2006.

Indivíduos	Área Rel MBF (%)			Área Rel BF (%)			Área Rel AF (%)			Área Nor BF			Área Nor AF		
	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
MSO	80,30	78,40	-2,37	14,30	15,50	8,39	5,40	6,00	11,11	0,73	0,72	-1,37	0,27	0,28	3,70
ALA	57,60	34,50	-40,10	38,80	62,50	61,08	3,60	3,00	-16,67	0,91	0,95	4,40	0,09	0,05	-44,44
EACF	73,40	88,00	19,89	17,60	6,80	-61,36	8,90	5,10	0,70	0,66	0,57	-13,64	0,34	0,43	26,47
MGP	56,90	57,10	0,35	30,10	27,00	-10,30	12,90	15,90	23,26	0,70	0,63	-10,00	0,30	0,37	23,33
EAM	60,50	80,40	32,89	34,70	14,10	-59,37	4,70	5,40	14,89	0,88	0,72	-18,18	0,12	0,28	133,33
FACL	76,50	10,10	-86,80	19,90	84,90	326,63	3,50	4,90	40,00	0,85	0,94	0,18	0,15	0,06	-60,00
MFF	43,60	17,10	-60,78	39,40	74,50	89,09	17,00	8,30	-51,18	0,70	0,90	28,57	0,30	0,10	-66,67
CNC	53,30	47,20	-11,44	17,80	33,80	89,89	28,80	18,80	-34,72	0,38	0,64	68,42	0,62	0,36	-41,94
JPF	7,40	35,80	383,78	44,20	46,10	4,30	48,30	18,10	-62,53	0,48	0,72	50,00	0,52	0,28	-46,15
JFH	71,60	76,10	6,28	17,00	19,60	15,29	11,40	4,20	-63,16	0,60	0,82	36,67	0,40	0,18	-55,00
DMM	75,60	67,40	-10,85	19,90	25,30	27,14	4,40	7,30	65,91	0,82	0,77	-6,10	0,18	0,23	27,78
MFR	66,00	61,00	-7,58	26,80	35,40	32,09	7,10	3,60	-49,30	0,79	0,91	15,19	0,21	0,09	-57,14
MHC	44,10	62,90	42,63	23,90	25,00	4,60	32,00	12,10	-62,19	0,43	0,67	55,81	0,57	0,33	-42,11
MBS	46,20	38,60	-16,45	26,30	36,20	37,64	27,50	25,20	-8,36	0,49	0,59	20,41	0,51	0,41	-19,61
AFV	31,60	46,90	48,42	49,10	45,40	-7,54	19,30	7,70	-60,10	0,72	0,85	18,06	0,28	0,15	-46,43
MPM	46,40	51,90	11,85	40,20	28,40	-29,35	13,40	19,60	46,27	0,75	0,59	-21,33	0,25	0,41	64,00
AMS	55,40	59,00	6,50	31,40	14,30	-54,46	13,20	26,70	102,27	0,70	0,35	-50,00	0,30	0,65	116,67
TR	51,90	45,00	-13,29	11,50	28,10	144,35	36,60	26,80	-26,78	0,24	0,51	112,50	0,76	0,49	-35,53
MCQ	73,60	63,80	-13,32	20,50	28,50	39,02	5,90	7,70	30,51	0,78	0,79	1,28	0,22	0,21	-4,55
DSM	46,10	35,60	-22,78	11,90	16,40	37,82	42,00	47,90	14,05	0,22	0,25	13,64	0,78	0,75	-3,85
JAT	63,00	68,80	9,21	20,50	16,10	-21,46	16,50	15,10	-8,48	0,55	0,52	-5,45	0,45	0,48	6,67
AF	66,50	67,60	1,65	13,40	5,50	-58,96	20,20	26,90	33,17	0,40	0,17	-57,50	0,60	0,83	38,33
EP	68,10	42,70	-37,30	18,10	28,50	57,46	13,80	28,80	108,70	0,57	0,50	-12,28	0,43	0,50	16,28
TRS	70,50	48,40	-31,35	16,80	38,00	126,19	12,70	13,60	7,09	0,57	0,74	29,82	0,43	0,26	-39,53

Área Rel MBF: área relativa de muito baixa frequência; Área Rel BF: área relativa de baixa frequência; Área Rel AF: área relativa de alta frequência; Área Nor BF: área normalizada de baixa frequência; Área Nor AF: área normalizada de alta frequência; sup: supina; ort: ortostática.

Anexo S - Valores individuais dos índices amostrais temporais da variabilidade da frequência cardíaca, nas posturas supina e ortostática, em idosos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Indivíduos	Número i RR			Média (ms)			Desvio-padrão (ms)			Coef Variação (%)			pNN50(%)			r-MSSD(ms)		
	sup	ort	%	Sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
LP	359,00	425,00	18,38	824,00	692,00	-16,02	23,90	17,60	-26,36	2,89	2,54	-12,11	0,28	0,00	-100,00	14,88	11,29	-24,13
EBS	380,00	423,00	11,32	787,00	708,00	-10,04	30,60	38,60	26,14	3,89	5,44	39,85	2,37	8,05	239,66	17,37	29,46	69,60
FN	301,00	320,00	6,31	993,00	934,00	-5,94	25,00	21,00	0,70	2,51	2,25	-10,36	6,33	1,25	-80,25	26,21	21,57	-17,70
CMT	317,00	355,00	11,99	944,00	845,00	-10,49	53,10	41,30	-22,22	5,62	4,88	-13,17	12,97	9,03	-30,38	35,32	32,65	-7,56
ALM	338,00	351,00	3,85	883,00	851,00	-3,62	24,40	26,30	7,79	2,76	3,08	11,59	2,96	3,42	15,54	2,81	20,51	629,89
MJMM	367,00	449,00	22,34	815,00	666,00	-18,28	21,70	25,10	15,67	2,66	3,76	0,18	0,00	0,00	0,00	8,88	6,59	-25,79
OVS	297,00	431,00	45,12	1006,00	685,00	-31,91	28,20	10,60	-62,41	2,80	1,54	-45,00	0,00	0,00	0,00	11,37	5,14	-54,79
MZS	373,00	434,00	16,35	803,00	686,00	-14,57	23,40	30,20	29,06	2,91	4,40	51,20	0,54	0,69	27,78	14,00	13,83	-1,21
JBS	340,00	367,00	7,94	884,00	778,00	-11,99	18,70	26,00	39,04	2,12	3,35	58,02	0,00	3,00	100,00	8,88	21,30	139,86
ZON	365,00	354,00	-3,01	821,00	844,00	2,80	31,90	20,90	-34,48	3,88	2,47	-36,34	0,00	0,00	0,00	10,23	8,08	-21,02
CA	465,00	472,00	1,51	635,00	525,00	-17,32	9,35	9,52	1,82	1,47	1,81	23,13	0,00	0,00	0,00	5,27	5,39	2,28
MD	459,00	502,00	9,37	638,00	597,00	-6,43	14,10	22,60	60,28	2,22	3,79	70,72	0,00	0,00	0,00	7,87	8,95	13,72
IGP	271,00	325,00	19,93	1105,00	910,00	-17,65	30,10	15,50	-48,50	2,73	1,70	-37,73	0,00	0,00	0,00	12,30	8,80	-28,46
ILR	392,00	408,00	4,08	763,00	635,00	-16,78	13,90	15,00	7,91	1,82	2,36	29,67	0,00	0,00	0,00	8,80	6,10	-30,68
IGG	250,00	511,00	104,40	649,00	586,00	-9,71	16,20	4,90	-69,75	2,50	0,84	-66,40	0,00	0,00	0,00	10,10	3,30	-67,33
IAF	288,00	306,00	6,25	1039,00	930,00	-10,49	33,60	28,50	-15,18	3,23	3,07	-4,95	7,30	1,60	-78,08	26,50	18,70	-29,43
JAS	303,00	336,00	10,89	964,00	812,00	-15,77	34,90	22,00	-36,96	3,62	2,71	-25,14	0,00	0,60	0,00	13,00	12,40	-4,62
MCA	341,00	367,00	7,62	879,00	808,00	-8,08	19,40	17,00	-12,37	2,20	2,11	-4,09	0,00	1,09	0,00	16,20	14,50	-10,49
HD	283,00	335,00	18,37	973,00	892,00	-8,32	31,50	24,10	-23,49	3,24	2,70	-16,67	0,00	0,00	0,00	12,00	9,30	-22,50
NCS	303,00	408,00	34,65	751,00	666,00	-11,32	39,50	12,20	-69,11	5,20	1,83	-64,81	1,32	0,00	-100,00	15,70	8,52	-45,73
JRS	317,00	404,00	27,44	716,00	663,00	-7,40	17,20	15,90	-7,56	2,40	2,40	0,00	0,00	0,00	0,00	7,50	9,10	21,33
JOB	377,00	475,00	25,99	794,00	612,00	-22,92	26,40	29,70	12,50	3,32	4,85	46,08	1,30	0,00	-100,00	21,90	8,90	-59,36

Número i RR : número de intervalos R-R; Coef Variação: Coeficiente de variação; pNN50: porcentagem de intervalo R-R adjacentes ≥ 50 milissegundos; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes no período de análise selecionado.

Anexo T - Valores individuais dos seguintes índices amostrais espectrais da variabilidade da frequência cardíaca: área espectral total, área absoluta de muito baixa frequência, área absoluta de baixa frequência, área absoluta de alta frequência e razão entre as áreas de baixa frequência/alta frequências espectrais, nas posturas supina e ortostática, em idosos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Indivíduo	Área Total (ms2)			Área Abs MBF (ms2)			Área Abs BF (ms2)			Área Abs AF			Razão BF/AF		
	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
LP	80,60	21,10	-73,82	41,40	13,70	-66,91	26,90	4,90	-81,78	12,20	2,40	-80,33	2,20	2,04	-7,27
EBS	169,50	270,90	59,82	38,90	25,30	-34,96	105,20	164,00	55,89	25,40	81,60	221,26	4,14	2,01	-51,45
FN	119,20	79,80	-33,05	20,10	11,10	-44,78	68,90	42,70	0,70	30,10	25,90	-13,95	2,28	1,64	-28,07
CMT	443,70	397,30	-10,46	151,40	229,70	51,72	212,20	120,70	-43,12	80,10	46,90	-41,45	2,64	2,57	-2,65
ALM	114,30	126,80	10,94	25,90	43,40	67,57	45,00	51,70	14,89	43,30	31,70	-26,79	1,04	1,63	56,73
MJMM	49,50	93,90	89,70	32,90	78,80	139,51	14,20	13,40	-5,63	2,40	1,70	0,18	5,80	7,85	35,34
OVS	99,50	22,50	-77,39	64,30	17,10	-73,41	30,20	4,90	-83,77	4,90	0,50	-89,80	6,11	10,42	70,54
MZS	80,70	195,10	141,76	39,90	89,30	123,81	28,90	86,10	197,92	11,90	19,60	64,71	2,43	4,38	80,25
JBS	41,30	110,60	167,80	31,00	119,40	285,16	6,70	51,10	662,69	3,50	40,10	1045,71	1,92	1,27	-33,85
ZON	183,70	48,60	-73,54	143,70	18,20	-87,33	35,60	29,00	-18,54	4,30	1,40	-67,44	8,17	21,34	161,20
CA	9,30	11,10	19,35	6,40	6,00	-6,25	1,30	3,80	192,31	1,60	1,30	-18,75	0,86	2,78	223,26
MD	43,20	109,50	153,47	27,10	101,20	273,43	12,90	7,00	-45,74	3,20	1,40	-56,25	4,04	5,14	27,23
IGP	166,90	54,20	-67,53	138,60	28,40	-79,51	22,60	21,10	-6,64	5,70	4,70	-17,54	3,94	4,47	13,45
ILR	25,80	42,70	65,50	10,70	39,00	264,49	12,90	2,20	-82,95	2,20	1,50	-31,82	5,81	1,50	-74,18
IGG	53,50	3,10	-94,21	37,60	2,10	-94,41	9,20	0,53	-94,24	6,60	0,51	-92,27	1,40	1,04	-25,71
IAF	164,40	109,10	-33,64	89,90	59,00	-34,37	46,10	32,90	-28,63	28,50	17,20	-39,65	1,62	1,91	17,90
JAS	241,90	127,50	-47,29	188,20	102,80	-45,38	47,60	19,40	-59,24	6,10	5,30	-13,11	7,84	3,67	-53,19
MCA	71,20	50,90	-28,51	36,50	37,20	1,92	16,50	8,20	-50,30	18,20	5,60	-69,23	0,90	1,47	63,33
HD	135,20	123,40	-8,73	112,90	65,50	-41,98	18,90	55,60	194,18	3,30	2,30	-30,30	5,71	24,18	323,47
NCS	281,70	23,80	-91,55	178,60	12,70	-92,89	90,70	8,00	-91,18	12,30	3,10	-74,80	7,38	2,57	-65,18
JRS	65,50	50,90	-22,29	56,30	43,60	-22,56	5,50	3,30	-40,00	3,90	4,10	5,13	1,41	0,81	-42,55
JOB	119,40	105,60	-11,56	34,10	89,80	163,34	63,60	10,20	-83,96	21,60	5,60	-74,07	2,95	1,80	-38,98

Área Abs MBF: área absoluta de muito baixa frequência; Área Abs BF: área absoluta de baixa frequência; Área Abs AF: área absoluta de alta frequência; Razão BF/AF: razão baixa frequência/alta frequências espectrais; sup: supina; ort: ortostática.

Anexo U - Valores individuais dos seguintes índices amostrais espectrais da variabilidade da frequência cardíaca: área relativa de muito baixa frequência, área relativa de baixa frequência, área relativa de alta frequência, área normalizada de baixa frequência e área normalizada de alta frequência, nas posturas supina e ortostática, em idosos com doença de Alzheimer. Brasília, 2006.

Indivíduos	Área Rel MBF (%)			Área Rel BF (%)			Área Rel AF (%)			Área Nor BF			Área Nor AF		
	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%	sup	ort	%
LP	51,40	65,10	26,65	33,40	23,40	-29,94	15,10	11,40	-24,50	0,69	0,67	-2,90	0,31	0,33	6,45
EBS	22,90	9,30	-59,39	62,00	60,50	-2,42	14,90	30,10	102,01	0,80	0,67	-16,25	0,20	0,33	65,00
FN	16,90	13,90	-17,75	57,80	53,50	-7,44	25,20	32,60	0,70	0,70	0,62	-11,43	0,30	0,38	26,67
CMT	34,10	57,80	69,50	47,80	30,40	-36,40	18,00	11,80	-34,44	0,73	0,72	-1,37	0,27	0,28	3,70
ALM	22,70	34,20	50,66	39,40	40,70	3,30	37,80	25,00	-33,86	0,50	0,62	24,00	0,50	0,38	-24,00
MJMM	66,40	83,90	26,36	28,70	14,30	-50,17	4,90	1,80	-63,27	0,85	0,89	0,18	0,15	0,11	-26,67
OVS	64,60	75,80	17,34	30,40	22,00	-27,63	1,90	2,10	10,53	0,86	0,91	5,81	0,14	0,09	-35,71
MZS	49,50	45,80	-7,47	35,80	44,10	23,18	14,70	10,10	-31,29	0,71	0,81	14,08	0,29	0,19	-34,48
JBS	75,20	17,50	-76,73	16,30	46,20	183,44	8,50	36,30	327,06	0,66	0,56	-15,15	0,34	0,44	29,41
ZON	78,30	37,60	-51,98	19,40	59,60	207,22	2,40	2,80	16,67	0,89	0,95	6,74	0,11	0,05	-54,55
CA	68,90	53,90	-21,77	14,40	33,90	135,42	16,70	12,20	-26,95	0,46	0,74	60,87	0,54	0,26	-51,85
MD	62,60	92,40	47,60	30,00	6,40	-78,67	7,40	1,20	-83,78	0,80	0,84	5,00	0,20	0,16	-20,00
IGP	83,00	52,40	-36,87	13,50	38,90	188,15	3,40	8,70	155,88	0,80	0,82	2,50	0,20	0,18	-10,00
ILR	41,50	91,40	120,24	49,90	5,10	-89,78	8,60	3,40	-60,47	0,85	0,60	-29,41	0,15	0,40	166,67
IGG	70,40	66,90	-4,97	17,20	16,90	-1,74	12,30	16,20	31,71	0,58	0,51	-12,07	0,42	0,49	16,67
IAF	54,70	54,10	-1,10	28,00	30,10	7,50	17,30	15,80	-8,67	0,62	0,66	6,45	0,38	0,34	-10,53
JAS	77,80	80,60	3,60	19,70	15,20	-22,84	2,50	4,10	64,00	0,89	0,79	-11,24	0,11	0,21	90,91
MCA	51,30	73,00	42,30	23,10	16,00	-30,74	25,60	10,90	-57,42	0,47	0,59	25,53	0,53	0,41	-22,64
HD	83,50	53,10	-36,41	14,00	45,10	222,14	2,40	1,90	-20,83	0,85	0,96	12,94	0,15	0,04	-73,33
NCS	63,40	53,40	-15,77	32,20	33,50	4,04	4,40	13,00	195,45	0,88	0,72	-18,18	0,12	0,28	133,33
JRS	85,80	85,50	-0,35	8,30	0,50	-93,98	5,90	8,00	35,59	0,59	0,45	-23,73	0,41	0,55	34,15
JOB	28,60	85,00	197,20	53,30	9,60	-81,99	18,10	5,30	-70,72	0,75	0,64	-14,67	0,25	0,36	44,00

Área Rel MBF: área relativa de muito baixa frequência; Área Rel BF: área relativa de baixa frequência; Área Rel AF: área relativa de alta frequência; Área Nor BF: área normalizada de baixa frequência; Área Nor AF: área normalizada de alta frequência; sup: supina; ort: ortostática.

Exemplo 1:

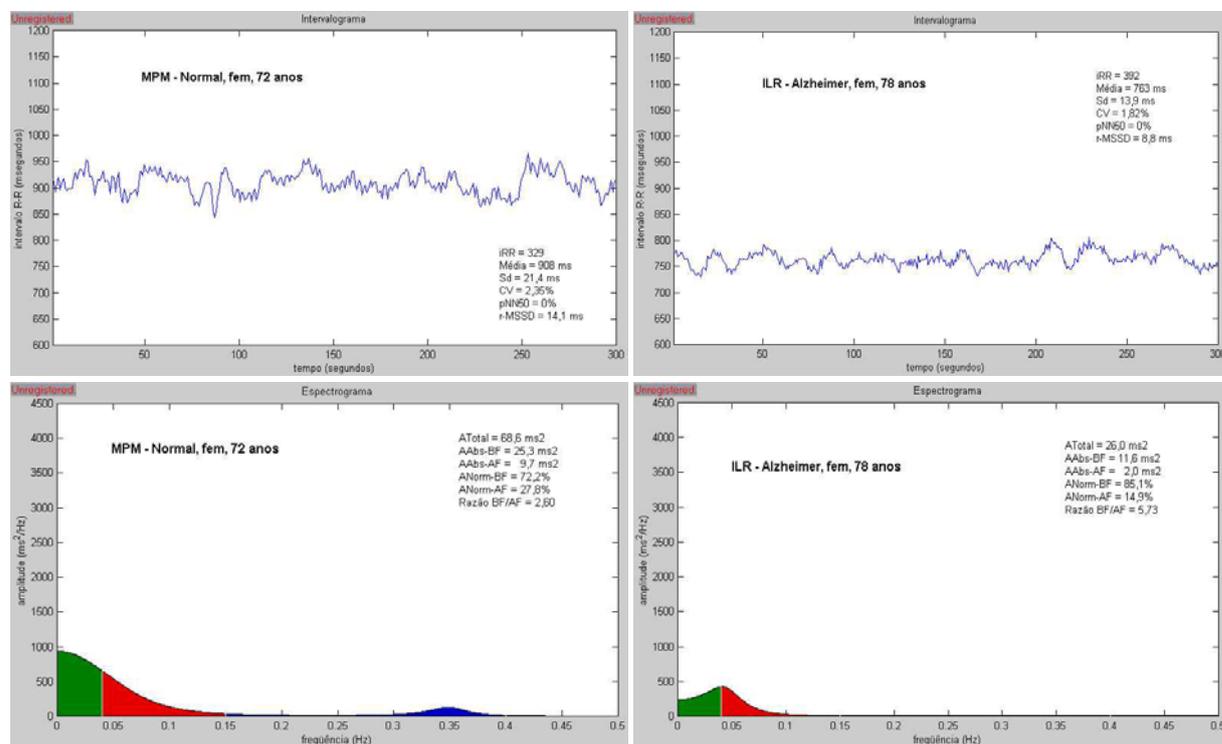


Figura 12. Variabilidade temporal e espectro de freqüências de uma série temporal de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, de uma idosa normal e de uma idosa com doença de Alzheimer, na postura supina.

Exemplo 2:

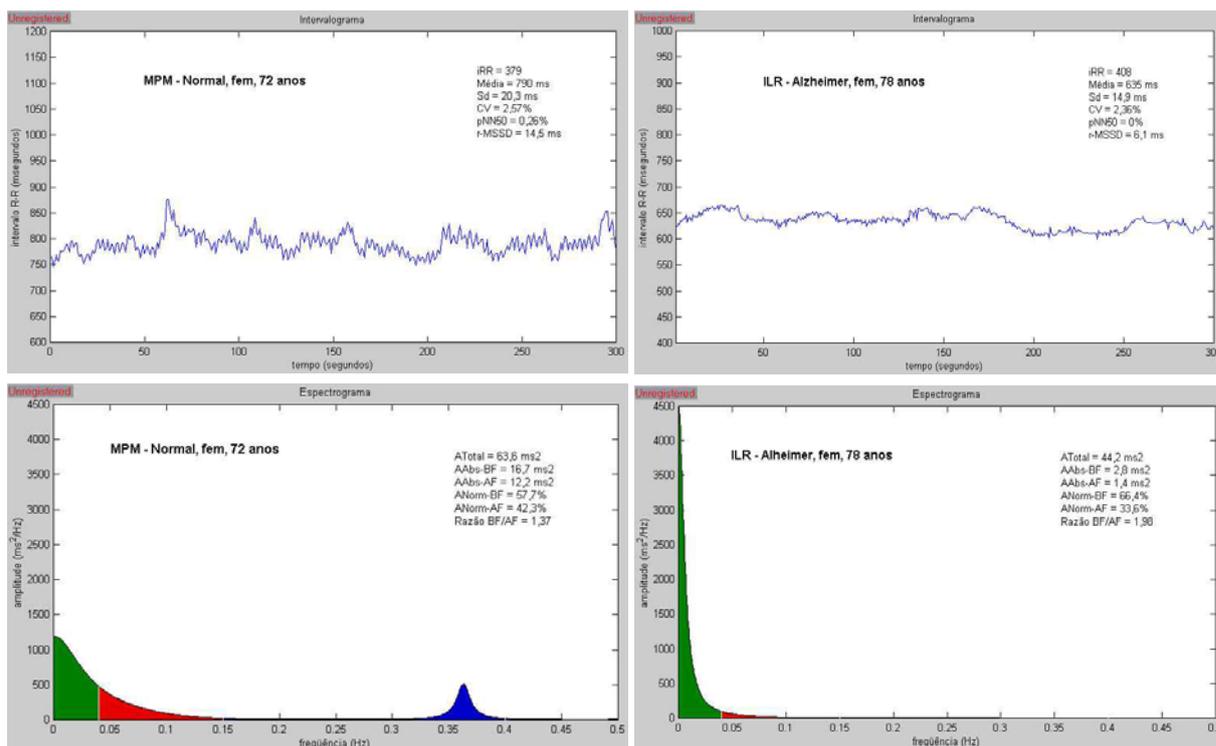


Figura 13. Variabilidade temporal e espectro de frequências de uma série temporal de 5 minutos de intervalos R-R do ECG, de uma idosa normal e de uma idosa com doença de Alzheimer, na postura ortostática.