

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**“Efeitos do Envelhecimento e do Exercício Físico
sobre o Sistema Cardiovascular de Indivíduos
Saudáveis”**

Ruth Caldeira de Melo

**São Carlos
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ruth Caldeira de Melo

**“Efeitos do Envelhecimento e do Exercício Físico
sobre o Sistema Cardiovascular de Indivíduos
Saudáveis”**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aparecida Maria Catai

São Carlos

2008

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

M528ee

Melo, Ruth Caldeira de.

Efeitos do envelhecimento e do exercício físico sobre o sistema cardiovascular de indivíduos saudáveis / Ruth Caldeira de Melo. -- São Carlos : UFSCar, 2008.
128 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2008.

1. Envelhecimento. 2. Sistema cardiovascular. 3. Exercícios físicos. 4. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Título.

CDD: 612.1 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE RUTH CALDEIRA DE MELO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, EM 18 DE AGOSTO DE 2008

BANCA EXAMINADORA:



Aparecida Maria Catai
(UFSCar)



Tania de Fátima Salvini
(UFSCar)



Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil
(UNICAMP)



Valdo José Dias da Silva
(UFTM)



Moacir Fernandes de Godoy.
(FAMERP)

Ruth Caldeira de Melo

Estudo I

“Efeitos do Envelhecimento e da Atividade Física sobre o Controle Autônomo da Frequência Cardíaca em Homens Saudáveis”

Estudo II

“O Treinamento de Força Excêntrica Reduz a Variabilidade da Frequência Cardíaca de Meia-idade/Idosos Saudáveis”

Estudo III

“O Aumento da Variabilidade da Pressão Arterial está Associado com a Redução da Função Endotelial Vascular em Sujeitos Meia-idade/Idosos Saudáveis”

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Aparecida Maria Catai

Apoio Financeiro: Capes, FAPESP, CNPq e NIH

São Carlos

2008

Investigação conduzida no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e no “*Integrative Physiology of Aging Laboratory*” da “*University of Colorado at Boulder*”.

*“Não sei se a vida é curta
ou longa demais para nós.
Mas sei que nada do que vivemos tem sentido,
se não tocarmos o coração das pessoas”.*
(Cora Coralina)

Dedicatória

Aos meus pais, Celso e Eliane, que sempre me apoiaram em todas as etapas de minha vida, não medindo sacrifícios e esforços para que eu e meus irmãos realizássemos nossos sonhos. Agradeço e Dedico este trabalho a vocês, pelo amor incondicional transmitido em cada segundo da minha existência e por terem me carregado em seus braços nos piores momentos de minha vida. Amo muito vocês!!!

Ao meu amor, Caio, pela paciência, apoio e dedicação prestados nos momentos mais difíceis. Sem o seu companheirismo, carinho e amor, eu nunca teria conseguido superar as dificuldades. Você foi fundamental para a concretização desse sonho. Espero um dia poder retribuir tudo o que você fez e tem feito por mim. Obrigada por ser essa pessoa maravilhosa e por não medir esforços para me fazer feliz. Te amo muito!!!

Agradecimento Especial

À inestimável professora, orientadora e amiga Aparecida Maria Catai, pela confiança depositada nesses anos de convivência. Sou eternamente grata pela oportunidade de ter trabalhado ao seu lado. Agradeço de coração todos os ensinamentos transmitidos, tanto no teatro da vida, como no campo da ciência.

Meus mais sinceros agradecimentos.

Agradecimentos

Aos meus queridos irmãos, Celso e Daniel, que mesmo distantes, me apoiaram e deram forças em todos os momentos de minha vida. Vocês ajudaram a escrever a minha história, e estarão sempre gravados nas minhas mais doces e felizes lembranças

Ao professor Douglas Seals, pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório. Sempre carregarei comigo os ensinamentos adquiridos neste ano tão especial da minha vida.

À professora Ester da Silva, pela amizade e apoio prestados. Obrigada pelas sugestões, bem como pela disponibilização de alguns dados referentes aos jovens sedentários, os quais contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À professora Audrey Borghi e Silva, pelo carinho e amizade demonstrada.

Aos parceiros de pesquisa, Robison Quitério e Anielle Takahashi, os quais estiveram sempre presentes, me apoiando nos momentos de sufoco. Sem vocês a realização deste trabalho não seria possível. Agradeço de coração, todo o apoio e ajuda despendida.

Aos colegas e amigos da UFSCar: Ana Paula, Bia, Carol, Camila, Daniel, Elisângela, Karla, Luciana, Mali, Marlene, Marlus, Michel, Michelle, Nane, Natália (Caipira), Natália, Patrícia, Poliana, Pozzi, Renata, Rodrigo, Valéria, Victor e Vivi, pela ajuda e atenção. Obrigada por tudo.

Aos colegas e amigos do “*Integrative Physiology of Ageing Laboratory*”: Gary, Tara, Saramarian e Kristen, pela paciência e grande ajuda prestada neste importante ano da minha vida.

Aos meus queridos voluntários, pela compreensão, paciência e carinho. Sem a colaboração de vocês nada disso seria possível. Meus sinceros agradecimentos.

Ao professor Luiz Eduardo Barreto Martins, pelo desenvolvimento e constante aperfeiçoamento da rotina de análise da VFC utilizada no presente trabalho. Muito obrigada!

À cardiologista Isabela Aniceto pela realização das avaliações clínica e cardiológica dos voluntários estudados. Muito obrigada!

Aos amigos internacionais, Anna, Davide, Douglas, Cintia, Katarina, Lars e Lawrence, pelos momentos de alegria e descontração, vocês fizeram parte de uma importante fase de minha vida. Sempre me lembrarei de vocês com muito carinho!

Aos amigos “extra-curriculares”, pelo companheirismo e carinho demonstrados

durante nossa convivência.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, pelo suporte e apoio prestados.

Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPESP, pelo auxílio financeiro.

A todas as pessoas que contribuíram de certa forma para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	1
<hr/>	
2. ESTUDO I	10
<hr/>	
2.1. Resumo	11
2.2. Introdução	12
2.3. Materiais e Métodos	14
2.3.1. <i>Sujeitos</i>	14
2.3.2. <i>Variabilidade da Frequência Cardíaca e Arritmia Sinusal Respiratória</i>	15
2.3.3. <i>Análise Estatística</i>	16
2.4. Resultados	19
2.5. Discussão	21
2.6. Conclusão	25
<hr/>	
3. DESENVOLVIMENTO A PARTIR DO ESTUDO I	27
<hr/>	
4. ESTUDO II	29
<hr/>	
4.1. Resumo	30
4.2. Introdução	31
4.3. Materiais e Métodos	32
4.3.1. <i>Sujeitos</i>	32
4.3.2. <i>Consumo Pico de Oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$)</i>	33
4.3.3. <i>Variabilidade da Frequência Cardíaca</i>	33
4.3.4. <i>Pico de Torque Isocinético</i>	34
4.3.5. <i>Programa de Treinamento</i>	35
4.3.6. <i>Análise Estatística</i>	36
4.4. Resultados	37
4.5. Discussão	40
<hr/>	

4.6. Conclusão	45
5. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO III	46
6. ESTUDO III	49
6.1. Resumo	50
6.2. Introdução	51
6.3. Materiais e Métodos	52
6.3.1. <i>Sujeitos</i>	52
6.3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	52
6.3.3. <i>Características dos Sujeitos</i>	52
6.3.4. <i>Consumo Máximo de Oxigênio ($\dot{V}O_2max$)</i>	53
6.3.5. <i>Função Endotelial</i>	53
6.3.6. <i>Vasos Periféricos de Condutância</i>	53
6.3.7. <i>Vasos Periféricos de Resistência</i>	54
6.3.8. <i>Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial</i>	57
6.3.9. <i>Análise Estatística</i>	59
6.4. Resultados	61
6.5. Discussão	68
6.6. Conclusão	73
7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXOS	
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	92
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	94
APÊNDICE B – Versão em Inglês do Estudo I	110
APÊNDICE C – Versão em Inglês do Estudo II	119
APÊNDICE D – Trabalho Vinculado a Tese de Doutorado	125
APÊNDICE E – Trabalho não Vinculado a Tese de Doutorado	127

ABREVIações E SÍMBOLOS

%	=	Porcentagem
“shear stress”	=	estresse de cisalhamento entre o sangue e as paredes dos vasos
°C	=	Graus Celsius
Ach	=	Acetilcolina
ACSM	=	American College of Sports Medicine
AF	=	alta frequência
AFun	=	alta frequência em unidades normalizadas
ASR	=	arritmia sinusal respiratória
BF	=	baixa frequência
BF/AF	=	razão entre a baixa frequência e a alta frequência
BFun	=	baixa frequência em unidades normalizadas
DTP	=	densidade total de potência
BH ₄	=	tetrahydrobiopterin
bpm	=	batimentos por minuto
DMF	=	dilatação mediada pelo fluxo
dp	=	desvio padrão
DCV	=	doença cardiovascular
E/I	=	razão dos maiores valores dos iRR na expiração pelos menores valores dos iRR na inspiração
ECG	=	eletrocardiograma
EPM	=	erro padrão da média
FC	=	frequência cardíaca
FSA	=	fluxo sanguíneo do antebraço
Hz	=	Hertz
IMC	=	índice de massa corpórea

iRR	=	intervalo R-R das ondas do ECG
kg	=	quilogramas
kg/m ²	=	quilogramas/metros ²
L-NMMA	=	N ^G -monometil-L-arginina
m	=	metros
MC5	=	derivação eletrocardiográfica bipolar referente à diferença de potencial entre os eletrodos posicionados no ápice do manúbrio esternal (negativo) e no quinto espaço intercostal na direção da linha axilar anterior esquerda (correspondente a V5) (positivo).
min	=	minutos
mmHg	=	milímetros de mercúrio
mmHg ² /Hz	=	milímetros de mercúrio ² /Hertz
ms	=	milisegundos
ms ² /Hz	=	milisegundos ² /Hertz
n	=	número
NPS	=	nitroprussiato de sódio
NTG	=	nitroglicerina
NUPEF	=	Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico
NO	=	óxido nítrico (" <i>nitric oxide</i> ")
NOS	=	óxido nítrico sintase (" <i>nitric oxide synthase</i> ")
PA	=	pressão arterial
PAD	=	pressão arterial diastólica
PAM	=	pressão arterial média
PAS	=	pressão arterial sistólica
r	=	coeficiente de correlação de <i>Pearson</i>
rMSSD	=	raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iRR no registro divididos pelo número de iRR em um tempo determinado menos um iRR
UFSCar	=	Universidade Federal de São Carlos

VED	=	vasodilatação endotélio-dependente
VEI	=	vasodilatação endotélio-independente
VFC	=	variabilidade da frequência cardíaca
VPA	=	variabilidade da pressão arterial
$\dot{V}O_2$	=	consumo de oxigênio
ΔIE	=	variação da frequência cardíaca inspiração-expiração

RESUMO

O envelhecimento é um processo complexo que causa alterações em vários sistemas do organismo. Em relação ao sistema cardiovascular, modificações na sua estrutura e função estão diretamente relacionadas com o risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em idosos. Dentre as diversas alterações cardiovasculares observadas com o envelhecimento, apenas as relacionadas à variabilidade da frequência cardíaca (VFC), variabilidade da pressão arterial (VPA) e disfunção endotelial foram abordadas no presente estudo. Além disso, foram também investigados os efeitos de dois tipos distintos de exercício físico, ou seja, de resistência aeróbia e de força muscular, sobre o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) de sujeitos saudáveis, como uma forma alternativa de terapia não-farmacológica. Participaram do presente estudo: 35 sujeitos jovens na faixa etária de 18 a 30 anos (14 homens sedentários, 5 mulheres sedentárias e 16 homens ativos) e 38 sujeitos meia-idade/idosos na faixa etária de 55 a 70 anos (16 homens sedentários, 14 mulheres sedentárias e 8 idosos ativos), os quais estão distribuídos em 3 estudos distintos. No primeiro estudo, os efeitos do envelhecimento e do estilo de vida sobre o controle autonômico da FC foram investigados em jovens e meia-idade/idosos com padrão de vida sedentário ou ativo. O sinal eletrocardiográfico foi obtido durante 15 minutos de repouso e 4 minutos de respiração controlada (5-6 ciclos/min), ambos na posição supina. A FC e os intervalos RR foram analisados no domínio do tempo e da frequência. Adicionalmente, os índices da arritmia sinusal respiratória (ASR) também foram calculados. Os grupos ativos apresentaram menor FC e maior VFC (domínio do tempo) em relação aos grupos sedentários, enquanto que ambos os grupos idosos apresentaram menor VFC (domínio da frequência). Além disso, foi observado interação entre idade e estilo de vida, já que a magnitude da ASR foi menor no grupo meia-idade/idoso sedentário comparativamente aos demais grupos. Os resultados indicam que a VFC reduz com o aumento da idade. Entretanto, a atividade física regular produz efeitos positivos sobre a modulação vagal cardíaca e, conseqüentemente, atenua os efeitos do envelhecimento sobre o controle autonômico da FC. No segundo estudo, foi avaliado se o treinamento de força excêntrica é capaz de modificar o controle autonômico da FC de idosos saudáveis. A VFC foi avaliada, durante o repouso supino e sentado, após 12 semanas de treinamento de força isocinética excêntrica (extensão e flexão do joelho, 2 dias/semana, 2-4 séries de 8-12 repetições, 75-80% do pico de torque). O treinamento de força foi capaz de aumentar o torque muscular e reduzir a pressão arterial (PA) sistólica de idosos saudáveis. Entretanto, o mesmo causou um desbalanço simpato-vagal, em direção a predominância simpática, o qual foi produzido por mecanismos desconhecidos. No terceiro estudo, foi avaliado se a VPA está aumentada com o avançar da idade e, ainda, se a mesma tem alguma relação com reduções na vasodilatação endotélio-dependente (VED) em sujeitos meia-idade/idosos saudáveis. A VPA intra-arterial e a VED (dilatação mediada por fluxo, DMF) da artéria braquial (i.e., vaso de condutância) foram avaliadas em sujeitos jovens e meia-idade/idosos de ambos os sexos. Adicionalmente, o grupo meia-idade/idoso também foi submetido à pletismografia de oclusão venosa para avaliar a função endotelial dos vasos de resistência. Os jovens apresentaram menor estresse oxidativo sistêmico, menor VPA sistólica e maior DMF, comparativamente ao grupo meia-idade/idoso. Quando esse grupo foi dividido de acordo com a VPA, observou-se DMF reduzida no grupo com alta VPA. Adicionalmente, a DMF mostrou correlação inversa com a VPA. Em relação aos vasos de resistência, o grupo com baixa VPA mostrou redução de 55% na resposta do fluxo sanguíneo quando N^G-monometil-L-arginina (inibidor da produção de óxido nítrico) foi co-infundido com acetilcolina (vs 14% no grupo com alta VPA). Os resultados indicam que o envelhecimento causa redução da função endotelial e aumento da VPA. Além disso, sujeitos meia-idade/idosos com alta VPA apresentam DMF reduzida quando comparados aos seus pares com baixa VPA. **Conclusão geral:** os resultados obtidos nos três estudos sugerem que o envelhecimento causa redução na VFC, aumento da VPA e redução da função endotelial. Além disso, a atividade física aeróbia possui um efeito cardioprotetor, já que essa foi capaz de atenuar os efeitos do envelhecimento sobre a modulação vagal cardíaca. Entretanto, esses efeitos benéficos não foram observados com o treinamento de força excêntrica, pois 12 semanas de treinamento alteraram o balanço simpato-vagal em direção a modulação simpática. Por fim, o aumento nas oscilações da PA sistólica mostrou uma estreita relação com a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico, a qual necessita de maiores investigações no sentido de determinar a relação de causa e efeito entre essas duas importantes variáveis.

Palavras-chave: envelhecimento, variabilidade da frequência cardíaca, arritmia sinusal respiratória, atividade física aeróbia, treinamento de força, exercício isocinético, variabilidade da pressão arterial, dilatação endotélio-dependente, função endotelial.

ABSTRACT

The ageing process is known to affect different tissues and systems. It is well-established that age-associated changes in cardiovascular structure and function are related to the risk of cardiovascular diseases. Because of the vast amount of cardiovascular modifications observed with ageing, the present study focused on three important topics: heart rate variability (HRV), blood pressure variability (BPV) and endothelial dysfunction. Furthermore, we also investigated the effects of physical activity (endurance and strength) on the autonomic control of heart rate (HR), which might be used as non-pharmacological therapy. Thirty five young subject between 18 and 30 years old (14 sedentary men, 5 sedentary women and 16 active men) and thirty eight middle-aged/older subjects between 55 and 70 years old (16 sedentary men, 14 sedentary women and 8 active men) were studied. In addition, the subjects are distributed among 3 different studies. In the first one, the effects of the ageing process and active life-style on the autonomic control of HR were investigated in young and middle-aged/older subjects. Electrocardiogram was recorded during 15 minutes of rest and 4 minutes of controlled breathing (5 to 6 cycles/min) in the supine position. HR and RR intervals were analyzed by time and frequency domain methods. The active groups presented lower HR and higher HRV (time domain) than the sedentary groups, whereas both middle-aged/older groups showed lower HRV (frequency domain). Additionally, interaction between ageing and life-style effects was observed for respiratory sinus arrhythmia (ASR) indexes (calculated during the controlled breathing test). The sedentary middle-aged/older group presented lower ASR magnitude than the other groups studied. The results suggest that ageing reduces HRV, however, regular physical activity improves vagal modulation on the heart and, consequently, attenuates the effects of ageing on the autonomic control of HR. In the second study, we aimed to investigate if strength training is able to improve cardiac autonomic control in healthy middle-aged/older men. HRV was evaluated before and after 12 weeks of isokinetic eccentric strength training (2days/week, 2-4 sets of 8-12 repetitions at 75-80% peak torque), involving knee flexion and extension. Strength training decreased the systolic blood pressure and increased the torque. However, an autonomic imbalance towards sympathetic modulation predominance was induced by an unknown mechanism. In the third study, we evaluated the effect of ageing on the BPV and endothelial function. We also sought for correlations between increased BPV and impaired endothelium dependent-dilation (EDD) in the middle-aged/older group. Intra-brachial artery BPV and conduit vessel EDD (brachial artery flow-mediated dilation, FMD) were determined in healthy young and middle-aged/older subjects. Moreover, endothelial function of resistance vessels was evaluated by venous occlusion plethysmography in the middle-aged/older group. The young group presented lower systemic oxidative stress, lower systolic BPV and higher FMD compared with the middle-aged/older group. After split this group according to the BPV, lower FMD was observed in the middle-aged/older group with higher BPV. In addition, FMD was inversely correlated to BPV. The lower BPV group showed a great reduction (55%) in the forearm blood flow responses when N^G-monomethyl-L-arginine (nitric oxide inhibitor) was co-infused with acetylcholine (vs 14% in the higher BPV group). The results suggest that ageing process increases BPV and reduces endothelial function. Additionally, middle-aged/older subjects with higher BPV also have impaired EDD compared with their peers with lower BPV. **General Conclusions:** the results from the studies described above suggest that ageing process causes decrease of HRV, increase of BPV and decrease of endothelial function. Moreover, aerobic exercise has a cardioprotector effect, since it was able to attenuate the ageing effects on the cardiac vagal modulation. This same benefit, however, was not observed after 12 weeks of eccentric strength training. On the other hand, the strength training program performed by healthy older subjects modified the sympato-vagal balance toward the sympathetic modulation. Finally, systolic BPV oscillations seem to have a narrow relationship with vasodilation mediated by nitric oxide. Then, more studies are needed to clarify the cause-effect relation between those important variables.

Key-words: ageing, heart rate variability, respiratory sinus arrhythmia, aerobic exercise, strength training, isokinetic exercise, blood pressure variability, endothelium dependent dilation, endothelial function.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A incidência e a prevalência de doenças crônico-degenerativas, em especial aquelas que envolvem o sistema cardiovascular, aumentam abruptamente com o envelhecimento (Wolf & Lewis, 1993; Burt et al., 1995). É importante ressaltar que, não somente as doenças cardiovasculares (DCVs) clinicamente diagnosticadas aumentam com o avançar da idade, mas também as doenças ocultas e/ou de apresentação subclínica como, por exemplo, a aterosclerose silenciosa da artéria coronária (Fleg et al., 1990; Nagai et al., 1998; O'Leary et al., 1999). Sendo assim, embora estudos epidemiológicos tenham mostrado que alterações nos níveis lipídicos, diabetes, sedentarismo e fatores genéticos sejam fatores de risco para o desenvolvimento da DCV, o avançar da idade é, sem dúvida, um dos fatores que confere maior risco (Lakatta & Levy, 2003a e 2003b).

Como o envelhecimento não é sinônimo de doença, pois muitas pessoas alcançam idades avançadas sem evidências de DCV, qual seria então a explicação mais plausível para a ocorrência dessas doenças com o aumento da idade? Até o presente momento, a complexa interação entre modificações na estrutura e função cardiovascular associadas com a idade, hábitos de vida e fatores genéticos parece ser o fator decisivo no desenvolvimento, severidade e prognóstico das DCV no idoso (Lakatta & Levy, 2003a e 2003b).

Dentre as diversas alterações cardiovasculares observadas com o envelhecimento, apenas as seguintes serão abordadas no presente estudo: redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998; Ribeiro et al., 2001; Catai et al., 2002; Melo et al., 2005; Neves et al., 2007), aumento na variabilidade da pressão arterial (VPA) (Mancia et al., 1983; Laitinen et al., 1999; Kikuya et al., 2000; Singh et al., 2006) e disfunção endotelial (Celermajer et al., 1994; Eskurza et al., 2004 e 2005; Gates et al., 2007).

A VFC é determinada pelas oscilações entre os valores consecutivos da

freqüência cardíaca (FC), bem como, dos intervalos entre batimentos cardíacos (iRR), sendo a mesma considerada um indicador significativo da resposta neuro-regulatória, batimento a batimento (Task Force, 1996; Sosa et al., 1999). De forma simplificada, os métodos lineares utilizados para avaliar a VFC incluem medidas no domínio do tempo e da freqüência, os quais fornecem informações sobre a variabilidade como um todo e sobre a participação relativa dos ramos do sistema nervoso autônomo no controle da FC, respectivamente (Akselrod et al., 1981; Task Force, 1996; Keselbrener & Akselrod, 1998). Como as oscilações fisiológicas da FC apresentam estreita ligação com o padrão respiratório, sincronismo esse denominado de arritmia sinusal respiratória (ASR), testes autonômicos específicos (por exemplo, respiração profunda e controlada ou manobra para acentuar a ASR) também são considerados ferramentas importantes na avaliação da integridade da regulação autonômica cardíaca, em especial, da modulação parassimpática (Katona & Jih, 1975; O'Brien et al., 1986; Hayano et al., 1994; Taylor et al., 2001; Yasuma & Hayano, 2004).

Em condições de repouso, a literatura tem reportado que a VFC reduz com o envelhecimento (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998; Ribeiro et al., 2001; Catai et al., 2002; Neves et al., 2007), fato esse principalmente, mas não exclusivamente, devido a reduções da modulação parassimpática sobre o coração (Lipsitz et al., 1990). Da mesma forma, a modulação simpática também sofre reduções com o avançar da idade, mas de forma mais lenta que o declínio da vagal (Semrád et al., 1998). Sendo assim, é possível observar um maior balanço simpato-vagal em idosos quando comparados a indivíduos jovens (De Meersman, 1993; Perini et al., 2000). Como o comportamento da FC sincronizada com o ciclo respiratório está na dependência da modulação vagal, a magnitude da ASR também é influenciada pelo processo de envelhecimento (Hirsch & Bishop, 1981; Smith, 1982; O'Brien et al., 1986; Shannon, 1987, De Meersman, 1993; Byrne et al., 1996). Assim, indivíduos idosos (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Seals et al., 1994; Jensen-Urstad et al., 1997) e de meia-idade (Santos et al., 2003), apresentam resposta atenuada da

FC durante a manobra para acentuar a ASR. É importante ressaltar que, a ASR não é mediada exclusivamente pela modulação parassimpática. Entretanto, outros mecanismos reflexos (barorreflexo e reflexo de estiramento cardiopulmonar) também contribuem para a gênese da ASR (Yasuma & Hayano, 2004), os quais, por sua vez, podem estar alterados em sujeitos idosos (Simpson & Wicks, 1988; Semrád et al., 1998; Tonner et al., 2003). Essas modificações no controle autonômico cardíaco são de extrema importância clínica, pois a redução da VFC está associada às altas taxas de mortalidade e incidência de eventos cardíacos (Bigger et al., 1992; Tsuji et al., 1994; Semrád et al., 1998).

Da mesma forma que a VFC, as alterações nas flutuações da pressão arterial (PA) estão relacionadas com maior risco cardiovascular (Kikuya et al., 2000; Sander et al., 2000; Segá et al., 2002; Eto et al., 2005; Zakopoulos et al., 2005; Mancia et al., 2007; Tatasciore et al., 2007). Adicionalmente, o valor prognóstico da VPA aumentada parece ser similar, se não maior, que do nível pressórico, já que a relação entre VPA e risco de lesão de órgãos-alvo é independente dos valores médios de PA (Sander et al., 2000; Segá et al., 2002; Tatasciore et al., 2007). A monitorização ambulatorial da PA, amplamente conhecida pela sua sigla MAPA, é um dos métodos mais utilizados para avaliar as variações da PA no período de 24h (Pierdomenico et al., 2005; Pickering et al., 2005). Esse tipo de análise traz informações importantes sobre as variações circadianas da PA, mas não leva em consideração as oscilações entre os ciclos cardíacos consecutivos (Sander et al., 2000; Pierdomenico et al., 2005; Zakopoulos et al., 2005; Mancia et al., 2007; Tatasciore et al., 2007). Portanto, como as variações rápidas e de curta duração da PA só podem ser obtidas por métodos invasivos (intra-arteriais) (Mancia et al., 1983; Laitinen et al., 1999) e/ou de alto custo (pletismografia de pulso periférico) (Veerman et al., 1994; Sigh et al., 2006), esse tipo de análise é inviável em estudos epidemiológicos.

Embora diversos estudos tenham comprovado o valor prognóstico das oscilações de longa-duração na PA (Kikuya et al., 2000; Sander et al., 2000; Segá et al., 2002; Eto et al., 2005; Zakopoulos et al., 2005; Mancia et al., 2007; Tatasciore et al., 2007), pouco se sabe sobre a importância das flutuações rápidas e de curta-duração em humanos.

Um estudo recente sugere que a VPA “residual”, ou seja, as oscilações da PA não ligadas aos dois principais componentes cíclicos presentes em registros de 24 horas, têm correlação positiva com risco de eventos cardiovasculares fatais na população em geral (Mancia et al., 2007). Embora os autores não tenham analisado diretamente as oscilações rápidas da PA, os mesmos sugerem que essas podem exercer um efeito traumático sobre o sistema cardiovascular, favorecendo ao desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Assim, a análise da VPA no domínio da frequência pode trazer informações adicionais sobre os mecanismos envolvidos no controle da PA, principalmente aqueles relacionados com as flutuações rápidas, e contribuir de certa forma para o diagnóstico e tratamento das doenças DCV (Stauss, 2007).

Está estabelecido na literatura que a VPA aumenta em função da idade (Laitinen et al., 1999; Kikuya et al., 2000; Sigh et al., 2006) e do grau de hipertensão arterial (Eto et al., 2005; Tatasciore et al., 2007). Esse aumento pode ser explicado, em parte, pela redução da função barorreflexa em associação com aumento da rigidez e redução da complacência dos vasos, modificações essas observadas tanto em idosos como em hipertensos (Lanfranchi & Somers, 2002; Lakatta & Levy, 2003a; Monahan, 2007; Hamilton et al., 2007). O barorreflexo arterial é um dos principais mecanismos de controle das flutuações da PA. De forma simplificada, as alterações na PA são detectadas por receptores localizados no arco aórtico e seio carotídeo. Seqüencialmente, vias aferentes enviam informações ao centro cardiovascular no bulbo, onde eferências simpáticas e parassimpáticas são estimuladas para controlar, via ajustes na FC, volume sistólico e tônus vascular, as alterações iniciais na PA (Stauss & Persson, 2000; Lanfranchi & Somers, 2002; Monahan, 2007). A importância da integridade da função barorreflexa no controle da PA e, conseqüentemente, dos efeitos da VPA sobre o sistema cardiovascular foram demonstrados em estudos experimentais envolvendo ratos (Eto et al., 2003) e camundongos (Martinka et al., 2004) submetidos à cirurgia de denervação sino-aórtica. Nesse tipo de experimento é possível analisar os efeitos isolados das oscilações na PA, já que a denervação sino-aórtica causa marcado aumento da VPA sem que haja alterações nos valores pressóricos. Sendo

assim, os autores observaram que a VPA *per se* é capaz de causar hipertrofia cardíaca, disfunção do miocárdio (Martinka et al., 2004), redução da função endotelial (Eto et al., 2003) e, conseqüentemente, contribuir para a aterogênese.

Considerando que a função barorreflexa reduz com o processo de envelhecimento (Lanfranchi & Somers, 2002; Lakatta & Levy, 2003a; Monahan, 2007), é bastante provável que as oscilações da PA, até então identificadas e controladas pelos mecanismos barorreflexos (Monahan, 2007), passem a ser transmitidas ao sistema arterial dos idosos e influenciem na produção e liberação de fatores humorais pelo endotélio vascular. Alguns estudos *“in vitro”* mostraram que padrões oscilatórios de fluxo levam a ativação de mecanismos pró-oxidativos (De Keulnaer et al., 1998) e pró-inflamatórios (Chappell et al., 1998) em células do endotélio vascular. Como o aumento do estresse oxidativo e de fatores inflamatórios estão diretamente associados à disfunção endotelial (Ungvari et al., 2004; Kaperonis et al., 2006) e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de aterosclerose (Lakatta e Levy, 2003a), é possível que o endotélio vascular esteja por trás da relação entre VPA aumentada e risco cardiovascular.

O endotélio vascular tem um papel importante na homeostase vascular, sendo esse responsável pela liberação de fatores autócrinos como, por exemplo, o óxido nítrico (NO, *“nitric oxide”*) em resposta ao *“shear stress”* (estresse de cisalhamento entre o sangue e as paredes dos vasos) (Anderson, 2003; Harrison et al., 2006). Além de suas características vasomotoras, o NO protege os vasos contra o desenvolvimento de aterosclerose, já que o mesmo inibe a expressão de fatores de adesão celular, previne a proliferação da musculatura lisa vascular e reduz a agregação plaquetária (Harrison et al., 2006). Sendo assim, o NO tem a função de manter a parede vascular em estado de quiescência, devido sua capacidade de inibir a inflamação, proliferação celular e trombose (Deanfield et al., 2007). Em humanos, a hiperemia reativa, induzida após a oclusão mecânica e temporária do fluxo sanguíneo, provoca aumento do *“shear stress”* na artéria proximal ao território de isquemia. Como o *“shear stress”* induz uma resposta endotélio-dependente, medidas da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria em questão podem

ser usadas para avaliar a biodisponibilidade do NO. Portanto, uma DMF reduzida é considerada um indicativo de redução da biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, aumento do risco de desenvolver DCV (Pyke & Tschakovsky, 2005).

Além do NO ser bastante importante na homeostase vascular, existem evidências que o mesmo também seja capaz de controlar as flutuações da PA (Stauss, 2007; Stauss & Persson, 2000). Considerando que essa molécula possui meia-vida biológica de ~6 segundos, é possível que o sistema NO responda rapidamente (entre 2 a 10 segundos) às alterações pressóricas (Stauss & Persson, 2000). Em animais (Nafz et al., 1996 e 1997), o bloqueio farmacológico da enzima óxido nítrico sintase (NOS, "*nitric oxide synthase*"), responsável por converter L-arginina em NO, é acompanhado por um aumento acentuado da VPA. No entanto, é importante ressaltar que as drogas utilizadas no bloqueio farmacológico da NOS não são específicas e, portanto, exercem influência sobre a produção de todas as isoformas do NO. De forma mais específica, Stauss et al. (1999) observaram que camundongos com deficiência na expressão gênica da NOS endotelial ("*knockout*") possuem maior VPA e PA comparados ao controle ("*wild-type*"), confirmando assim o papel do NO endotelial na regulação da PA. Embora os estudos citados anteriormente sejam interessantes, o efeito do NO sobre as flutuações da PA ainda é controverso (Stauss & Persson, 2000). Em humanos, como o bloqueio farmacológico da NOS provoca aumento acentuado da PA, a ativação dos mecanismos barorreflexos e, conseqüentemente, a redução da atividade simpática dificultam a interpretação dos reais efeitos do NO sobre a VPA (Castellano et al., 1995).

Está estabelecido na literatura que o envelhecimento causa redução da função endotelial, avaliada pela vasodilatação endotélio-dependente (VED), sem que haja modificações da capacidade dilatatória independente, ou seja, não mediada pelo NO (Celermajer et al., 1994; Eskurza et al., 2004 e 2005; Gates et al., 2007). Como doses supra-fisiológicas de ácido ascórbico, um potente antioxidante, são capazes de restaurar a função endotelial de idosos, é possível que o estresse oxidativo seja o principal responsável pela disfunção endotelial (Eskurza et al., 2004; Taddei et al., 2000). Similarmente, aortas de

ratos e camundongos idosos apresentam produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (moléculas produzidas pelo metabolismo aeróbio e com alta capacidade oxidativa), as quais são associadas à redução da biodisponibilidade de NO e disfunção endotelial (Van der Loo et al., 2000; Blackwell et al., 2004). Embora as espécies reativas de oxigênio contribuam para a degradação acelerada do NO, reduções na sua biodisponibilidade podem também ser causadas por outros fatores como: expressão reduzida da enzima NOS, alterações na sinalização celular com conseqüente ativação inapropriada da NOS, e diminuição de substrato e cofatores necessários para a produção de NO (Cai & Harrison, 2000). É bastante provável que vários desses mecanismos atuem em conjunto na redução da função endotelial associada ao envelhecimento, entretanto, isso ainda não está claro em seres humanos (Brandes et al., 2005).

A prática de exercício físico regular está associada à redução do risco de doenças ateroscleróticas e de eventos cardiovasculares, particularmente em indivíduos meia-idade e idoso (Blair et al., 1989), sendo essa então considerada uma terapia não-farmacológica e cardioprotetora (De Meersman et al., 1993). Enquanto alguns estudos têm reportado que o exercício aeróbio é capaz de atenuar os efeitos do envelhecimento sobre a VFC de repouso (Schuit et al., 1999; Levy et al., 1998; Stein et al., 1999; Buchheit et al., 2004; Tuomainen et al., 2005), seus efeitos sobre a magnitude da ASR são desconhecidos. Como esse tipo de treinamento traz modificações, principalmente, na modulação vagal (Levy et al., 1998; Buchheit et al., 2004), é bastante provável que a magnitude da ASR também sofra influência, já que essa é dependente da modulação vagal (Hirsch & Bishop, 1981; Smith, 1982; O'Brien et al., 1986; Shannon, 1987, De Meersman, 1993; Byrne et al., 1996). Em relação à VPA, apenas um recente estudo avaliou o efeito de 5 anos de treinamento aeróbio de baixa intensidade sobre as oscilações da PA em sujeitos meia-idade (Uusitalo et al., 2005). Embora os autores tenham reportado maior consumo de oxigênio no grupo treinado, nenhuma alteração foi observada para a VPA.

Como as alterações no controle da PA possuem estreita ligação com a rigidez e a complacência dos vasos (Lanfranchi & Somers, 2002; Lakatta & Levy, 2003a; Monahan,

2007), é bastante provável que sujeitos idosos com alta VPA se beneficiem da atividade física aeróbia, já que essa é capaz de melhorar a complacência vascular de sujeitos meia-idade/idosos previamente sedentários (Seals et al., 2008). A literatura tem reportado, ainda, que atletas idosos apresentam dilatação endotélio-dependente preservada (Rywik et al., 1999; DeSouza et al., 2000; Rinder et al., 2000; Taddei et al., 2000; Eskurza et al., 2004; Franzoni et al., 2005) e maior concentração de substâncias anti-oxidantes circulantes (Franzoni et al., 2004) comparativamente aos controles sedentários pareados pela idade. Adicionalmente, o exercício aeróbio de intensidade moderada parece restaurar a função endotelial de sujeitos meia-idade/idosos previamente sedentários (DeSouza et al., 2000). Os mecanismos pelos quais a atividade aeróbia melhora a função endotelial não estão totalmente elucidados, entretanto, evidências sugerem que o exercício é capaz de aumentar a biodisponibilidade do NO e reduzir o estresse oxidativo, trazendo por consequência aumento da VED (Seals et al., 2008).

Baseado nas considerações acima descritas, três investigações foram conduzidas com o objetivo de avaliar os efeitos do envelhecimento sobre o sistema cardiovascular, principalmente, no que diz respeito ao controle autonômico cardíaco, flutuações de PA e função endotelial. Além disso, em dois estudos foi investigado o efeito de terapias não-farmacológicas, ou seja, do exercício físico, sobre o controle autonômico da FC de repouso. Finalmente, no último estudo, avaliou-se a relação entre as oscilações rápidas da PA sistólica e a função endotelial em sujeitos meia-idade/idosos saudáveis.

2. ESTUDO I

(versão em português com inclusão de ilustrações)

Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, Verzola IA, Oliveira L, Martins LEB, Gallo-Junior L, Catai AM. Efeitos do Envelhecimento e da Atividade Física sobre o Controle Autonômico da Frequência Cardíaca em Homens Saudáveis

2. ESTUDO I

“Efeitos do Envelhecimento e da Atividade Física sobre o Controle Autonômico da Frequência Cardíaca em Homens Saudáveis”

2.1. Resumo:

Os efeitos do envelhecimento e do estilo de vida ativo sobre o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) foram investigados em 9 jovens sedentários ($23 \pm 2,4$ anos), 16 jovens ativos ($22 \pm 2,1$ anos), 8 meia-idade/idosos sedentários ($63 \pm 2,4$ anos) e 8 meia-idade/idosos ativos ($61 \pm 1,1$ anos) saudáveis. O sinal eletrocardiográfico foi obtido durante 15 minutos de repouso e 4 minutos de respiração controlada (frequência respiratória = 5-6 ciclos/min), ambos na posição supina. A FC e os intervalos RR (iRR) foram analisados no domínio do tempo (índice rMSSD dos iRR, em ms) e da frequência. Os componentes espectrais foram apresentados em unidades normalizadas (un) para os componentes de baixa (BF_{iRR}) e alta (AF_{iRR}) frequência. A razão entre os componentes de BF_{iRR} e AF_{iRR} (BF_{iRR}/AF_{iRR}) também foi calculada. A respiração controlada foi analisada por meio dos índices da arritmia sinusal respiratória: razão expiração/inspiração (E/I) e variação entre inspiração e expiração (ΔIE). Os grupos ativos apresentaram menor FC e maior índice rMSSD em relação aos grupos sedentários (efeito do estilo de vida: sedentários vs. ativos, $p < 0,05$). Ambos os grupos meia-idade/idosos apresentaram menor $AF_{un_{iRR}}$, maior $BF_{un_{iRR}}$ e maior BF_{iRR}/AF_{iRR} quando comparado com os grupos jovens (efeito da idade: jovens vs meia-idade/idosos, $p < 0,05$). Adicionalmente, foi observado interação entre idade e estilo de vida ($p < 0,05$), já que o grupo meia-idade/idoso sedentário mostrou menor E/I (1,16) e ΔIE (9,7 bpm) comparado aos demais grupos (JS: 1,38 e 22,4 bpm; JA: 1,40 e 21,3 bpm; IA: 1,38 e 18,5 bpm). Os resultados indicam que a variabilidade da FC reduz com a idade. Entretanto, a atividade física regular produz efeitos positivos sobre a modulação vagal cardíaca e, conseqüentemente, atenua os efeitos do envelhecimento sobre o controle autonômico da FC.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, arritmia sinusal respiratória, sistema nervoso autônomo, envelhecimento, exercício aeróbio.

2.2. Introdução:

A VFC é uma ferramenta não-invasiva que tem sido utilizada para analisar a influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração (Task Force, 1996). Com o avançar da idade, ocorre redução da modulação parassimpática sobre o coração e, conseqüentemente, redução da VFC (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Lakatta & Levy, 2003). Adicionalmente, aumento do balanço simpato-vagal durante o repouso, caracterizado por predominância da modulação simpática sobre a vagal, é observado em indivíduos idosos (Lipsitz et al., 1990). Por outro lado, outros autores sugerem que o balanço simpato-vagal mantém inalterado com a avançar da idade, devido à redução de ambos componentes (Pagani et al., 1986). Essas modificações são relevantes já que a redução da VFC com a idade pode ser relacionada com altas taxas de mortalidade e morbidade (Bigger et al., 1992; Semrád et al., 1998).

Os métodos utilizados para avaliar a VFC incluem medidas no domínio do tempo (sendo expressas em valores médios e desvio padrão da duração dos iRRs, por exemplo) e no domínio da frequência (obtidas a partir de processamento matemático dos iRRs do sinal eletrocardiográfico). Esse último tipo de análise fornece dois importantes componentes espectrais: baixa frequência (BF_{iRR} ; 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF_{iRR} ; 0,15-0,4 Hz), os quais são representativos da modulação simpática e parassimpática, respectivamente (Task Force, 1996). Entretanto, a literatura tem reportado que a banda de BF_{iRR} pode sofrer influência de ambos os componentes (Hartikainen et al., 1998).

A FC exibe um padrão oscilatório sincronizado com o ciclo respiratório, o qual é denominado ASR (O'Brien et al., 1986; Hayano et al., 1994; Yasuma & Hayano, 2004). Durante a inspiração, o aumento na FC ocorre devido à retirada da modulação vagal sobre o nó sinusal. Por outro lado, durante a expiração é observado retorno da modulação vagal, e conseqüente redução da FC (Yasuma & Hayano, 2004). De acordo com algumas investigações, a ASR aumenta a modulação vagal sobre o nó sinusal e, portanto, reduz significativamente o balanço simpato-vagal (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986; Yasuma & Hayano, 2004).

A ASR é considerada um sinal representativo de um sistema cardiovascular intacto e da integridade da modulação parassimpática sobre o nó sinusal (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986), sendo notavelmente mais acentuada em indivíduos jovens (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986; Leicht et al., 2003; Yasuma & Hayano, 2004). Como o processo de envelhecimento causa modificações no sistema cardiorrespiratório, é provável que o mesmo possa influenciar outros mecanismos indiretamente envolvidos com a ASR como, por exemplo, o barorreflexo e o reflexo de estiramento cardiopulmonar (Yasuma & Hayano, 2004).

Os efeitos do treinamento aeróbio sobre a VFC de repouso, tanto no domínio do tempo como no da frequência, são bastante conflitantes. Enquanto alguns autores referem aumento da VFC com o treinamento (Levy et al., 1998; Stein et al., 1999), outros não foram capazes de observar modificações na mesma (Catai et al., 2002; Leicht et al., 2003; Scoot et al., 2004). Além disso, a duração e a frequência do exercício aeróbio parecem influenciar diretamente as alterações advindas com o treinamento físico. Entretanto, características individuais (fatores genéticos, nível de condicionamento físico, sexo, idade, doenças crônicas, etc) são fatores determinantes da magnitude do aumento da VFC (Melanson, 2000). De forma geral, a atividade física regular melhora a capacidade funcional, reduz a FC de repouso e, ainda, pode melhorar a VFC (De Meersman, 1993; Levy et al., 1998; Stein et al., 1999).

Baseado nessas considerações, nós levantamos a hipótese que a atividade física regular de longa duração é capaz de atenuar as alterações no controle autonômico da FC, observadas com o avançar da idade, o que é de grande importância se considerarmos que altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular estão relacionadas com reduções na VFC e na capacidade funcional (Bigger et al., 1992). Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do envelhecimento e do estilo de vida ativo sobre o controle autonômico da FC em homens saudáveis.

2.3. Materiais e Métodos

2.3.1. Sujeitos

Foram estudados 41 homens aparentemente saudáveis, sendo os mesmos divididos em 4 grupos de acordo com a idade e o estilo de vida: jovens sedentários (n=9), jovens ativos (n=16), meia-idade/idosos sedentários (n=8) e meia-idade/idosos ativos (n=8). Os voluntários do grupo jovem ativo participavam de atividades de lazer (futebol, natação, ciclismo e corrida) duas vezes por semana, enquanto que os do grupo meia-idade/idoso ativo realizavam atividades regulares (corrida, ciclismo, natação e caminhada) a mais de 15 anos, numa frequência de 4 vezes por semana e duração de 60 minutos por sessão. Todos os voluntários estavam em boas condições de saúde baseados em avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais incluindo: eletrocardiograma (ECG) de repouso, teste de esforço máximo conduzido por um médico, raio-X de tórax, urina tipo 1 e exames bioquímicos do sangue (glicose, ácido úrico, triglicérides, colesterol total e frações). Todos os voluntários eram não fumantes e nenhum fazia uso de medicações. Além disso, os mesmos foram informados sobre os procedimentos experimentais e, em seguida, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos.

Todos os voluntários foram avaliados no mesmo período do dia em uma sala devidamente aclimatada, com temperatura mantida em torno de 23°C e umidade relativa do ar entre 50 e 60%. No dia antecedente ao procedimento experimental, os voluntários foram familiarizados com o protocolo de teste e os equipamentos que seriam utilizados. Além disso, os mesmos foram orientados a evitar bebidas cafeinadas e alcoólicas, bem como, a prática de exercícios físicos moderados ou intensos, no dia antecedente ao experimento. Antes do início dos testes, os sujeitos foram questionados e examinados com objetivo de confirmar o estado de saúde e a ocorrência de uma boa noite de sono, bem como, certificar-se que a FC e a PA se encontravam dentro dos limites da normalidade.

2.3.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca e Arritmia Sinusal Respiratória

Primeiramente, os voluntários foram mantidos em repouso durante 20 minutos, para que a FC atingisse os valores basais. Após esse período, 15 minutos de registro do ECG foram obtidos, enquanto os voluntários repousavam na posição supina, mantendo uma respiração espontânea (Figura 1). Em seguida, os mesmos foram submetidos à manobra para acentuar a ASR, a qual foi realizada duas vezes por cada voluntário, durante 4 minutos cada e na posição supina. Durante essa manobra, os voluntários foram orientados a realizarem respirações profundas, de maneira lenta e calma, de tal forma que cada ciclo respiratório fosse executado em 10 segundos, sendo 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração. Esse procedimento foi utilizado, pois é preconizado na literatura que ciclos com duração de 10 a 12 segundos (que corresponde a uma frequência respiratória de 5 a 6 ciclos por minuto) são os mais adequados para obtenção da máxima ASR (Hayano et al., 1994). A frequência respiratória foi controlada pelos próprios voluntários, com auxílio de um relógio de ponteiros e “*feedback*” verbal dado pelo pesquisador, o qual visualizava, em tempo real, o sinal eletrocardiográfico e a FC no monitor do computador, certificando-se que a manobra estava sendo realizada de maneira correta. Ao término da manobra, os voluntários foram instruídos a respirarem normalmente, permanecendo em repouso por um minuto. Entre cada experimento, deu-se um período de repouso, suficiente para que tanto a PA como a FC retornassem aos valores basais.

Durante todos os experimentos os sujeitos foram monitorizados na derivação MC5. O ECG e a FC foram obtidos, em tempo real numa frequência de amostragem de 500 Hz, por meio de um monitor cardíaco de um canal (TC-500, ECAFIX, São Paulo, SP, Brazil) acoplado a um conversor analógico digital Lab-PC + (National Instruments, Co., Austin, TX, USA), que é uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador. A partir da interface, o sinal analógico do ECG foi convertido em valores binários para acesso no microcomputador, por meio de um programa de processamento dos sinais digitalizados (Figura 2) (Silva et al., 1994).

A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência. No domínio do tempo, os iRR foram analisados por meio do índice rMSSD, em ms, o qual corresponde a raiz quadrada da soma das diferenças ao quadrado entre iRR adjacentes, dividido pelo número de iRR em um dado período menos um. Anteriormente a análise no domínio da frequência, o trecho de registro de maior estabilidade dos iRR, incluindo no mínimo 5 minutos, foi selecionado para a avaliação da VFC, critério esse necessário para aplicação da análise espectral (modelo auto-regressivo). Os componentes da potência espectral foram obtidos para a BF_{iRR} (0,04 a 0,15 Hz) e AF_{iRR} (0,15 a 0,4 Hz) frequências, tanto em unidades absolutas (ms^2/Hz) como normalizadas (nu), sendo essa última calculada a partir da divisão do componente absoluto de uma dada frequência, ou seja, BF_{iRR} ou AF_{iRR} em ms^2/Hz , pela a potência total menos o componente de muita baixa frequência (menor que 0,04 Hz) e, finalmente, multiplicando essa razão por 100. Além disso, o balanço simpato-vagal foi avaliado por meio da razão BF_{iRR}/AF_{iRR} (Task Force, 1996).

O método no domínio da frequência também foi aplicado nos iRR (ms) obtidos durante a manobra para acentuar a ASR, sendo essa análise usada como critério de qualidade para confirmar se os voluntários mantiveram a frequência respiratória dentro do range estabelecido, ou seja, 5-6 ciclos/min. A realização correta dessa manobra era, então, confirmada pela presença de um pico na densidade espectral entre 0,08-1,0 Hz (Figura 3). Em seguida, calcularam-se os índices da ASR: a) razão expiração/inspiração (E/I), média dos maiores iRR obtidos durante a expiração, divididos pela média dos menores iRR obtidos durante a inspiração; b) variação inspiração/expiração (ΔIE), diferença entre a média dos valores picos da FC na inspiração e a média dos mínimos valores da FC atingidos na expiração (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986).

2.3.3. Análise Estatística

Os dados estão apresentados em média $\pm dp$. O efeito da idade (jovens vs meia-idade/idosos), estilo de vida (sedentários vs ativos) e a interação entre idade e estilo de vida

foram analisados utilizando-se o teste de variância (ANOVA) de duas vias ("two-way"). Adicionalmente, o "post hoc" de Duncan foi aplicado na presença de interação entre os fatores analisados. A análise estatística foi conduzida utilizando-se o "software" Statistica para plataforma Windows (*computer program manual*, StatSoft, Inc., 2000). O nível de significância foi estabelecido para $p < 0,05$.

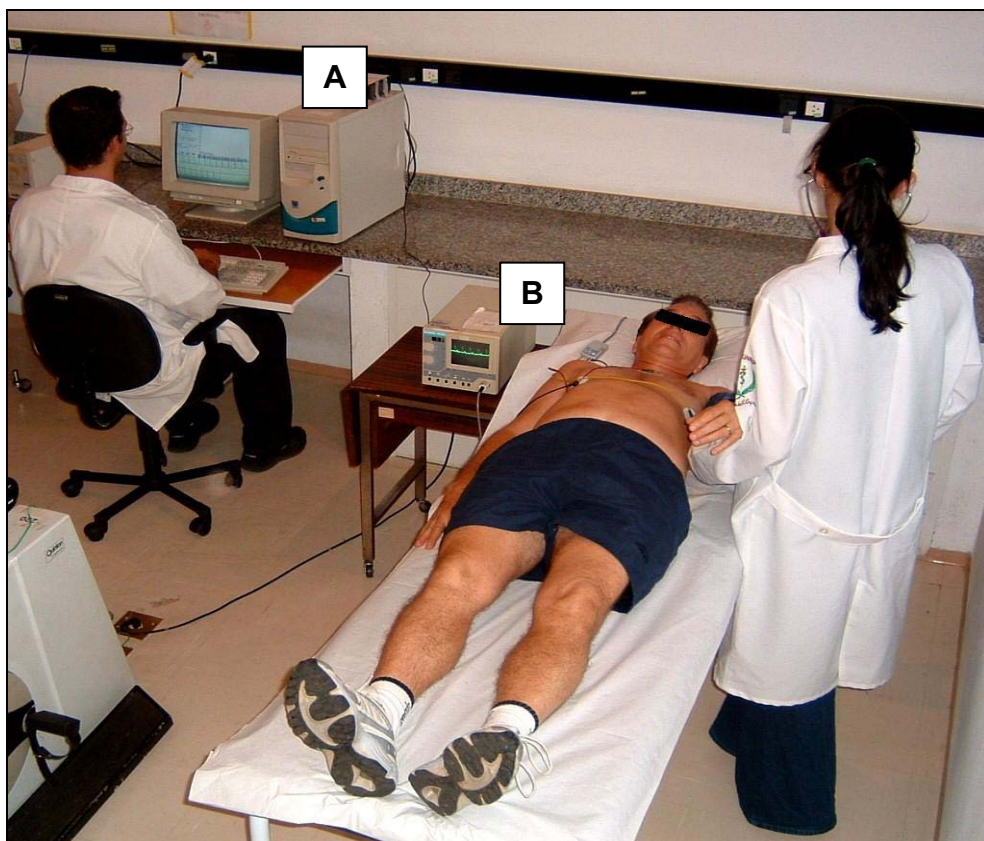


Figura 1. Ilustração da montagem experimental. A: computador com o software de aquisição dos dados de frequência cardíaca; B: monitor cardíaco.

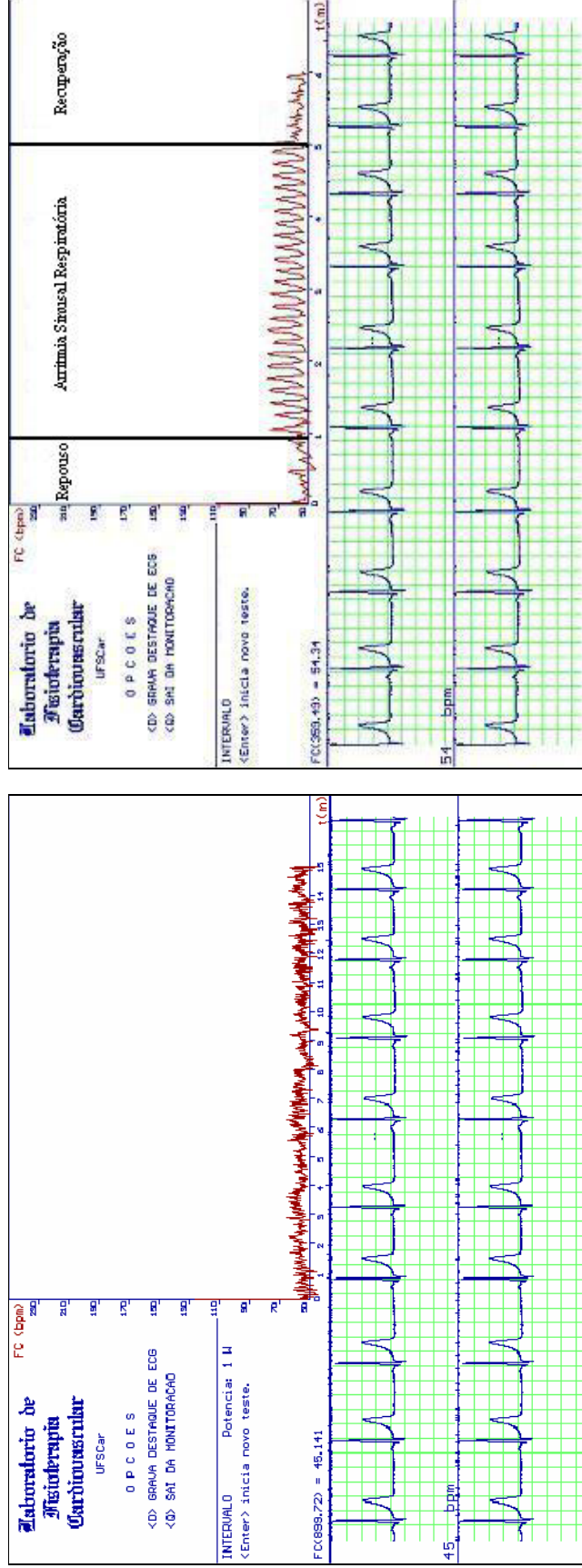


Figura 2. Ilustração da aquisição dos dados da frequência cardíaca, batimento a batimento em tempo real, obtida a partir dos intervalos RR do eletrocardiograma na condição de repouso supino (esquerda) e manobra para acentuar a ASR (direita) de um dos voluntários do grupo jovem ativo (GMLS).

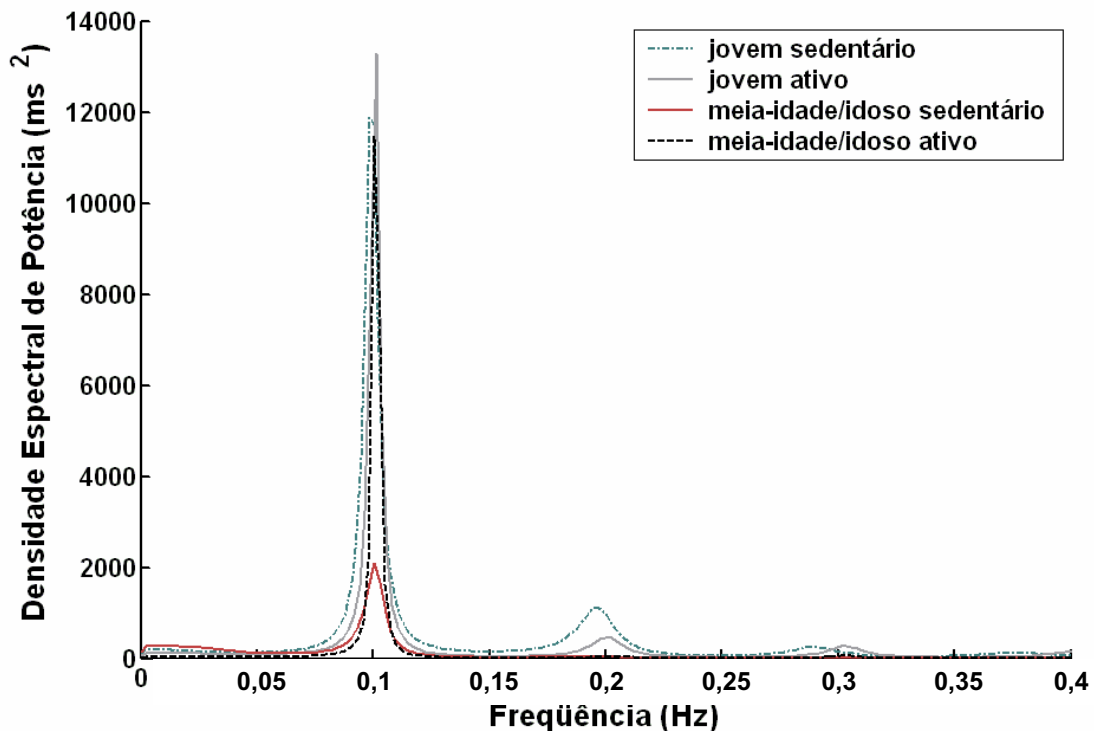


Figura 3. Ilustração da análise espectral dos intervalos R-R durante a manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória de um voluntário de cada grupo estudado. Como ilustrado nessa figura, a realização correta dessa manobra era confirmada pela presença de um pico na densidade espectral de potência entre 0,08-1,0 Hz.

2.4. Resultados

Os dados antropométricos e características dos grupos estudados estão apresentados na tabela 1. Os grupos meia-idade/idosos possuíam maior idade e maior índice de massa corpórea (IMC) comparativamente aos grupos jovens. Além disso, os meia-idade/idosos apresentaram menor estatura que os jovens (efeito da idade: jovens vs. meia-idade/idosos, $p < 0,05$).

Na tabela 2 estão apresentados os dados de FC, iRR, VFC no domínio do tempo e da frequência e, ainda, os índices da ASR. Os grupos ativos possuíam menor FC e maior índice rMSSD quando comparado aos grupos sedentários (efeito do estilo de vida: sedentários vs ativos, $p < 0,05$). Por outro lado, os índices no domínio da frequência mostraram significativo efeito da idade, já que os grupos meia-idade/idosos apresentaram maior $B_{Fun_{iRR}}$, maior razão B_{iRR}/A_{iRR} e menor $A_{Fun_{iRR}}$ que os grupos jovens. Além disso,

ambos os índices da ASR mostraram influência da idade (jovens vs meia-idade/idosos) e do estilo de vida (sedentários vs ativos). O grupo meia-idade/idoso sedentário possuía menor razão E/I e ΔIE que os demais grupos estudados (interação entre idade e estilo de vida, $p < 0,05$).

Tabela 1: Características dos grupos estudados.

	Jovens		Meia-idade/idosos		Valores de p		
	Sedentário n=9	Ativo n=16	Sedentário n=8	Ativo n=8	I	E	IxE
Idade (anos)	23 \pm 2,4	22 \pm 2,1	63 \pm 2,4	61 \pm 1,4	0,00	NS	NS
Estatura (cm)	179 \pm 8,2	182 \pm 4,6	169 \pm 3,5	170 \pm 6,1	0,00	NS	NS
Massa Corporal (kg)	77 \pm 8,9	76 \pm 8,7	72 \pm 6,5	73 \pm 6,4	NS	NS	NS
IMC (kg/cm²)	24 \pm 1,7	23 \pm 1,9	25 \pm 1,5	25 \pm 1,2	0,00	NS	NS

Dados em média \pm dp. IMC= índice de massa corpórea; I= efeito da idade (jovens vs meia-idade/idosos); E = efeito do estilo de vida (sedentários vs ativos); IE= interação entre os efeitos da idade e do estilo de vida; NS = não significativo.

Tabela 2: Comparação dos índices da VFC de repouso, no domínio do tempo e da frequência, e da arritmia sinusal respiratória entre todos os grupos estudados

	Jovens		Meia-idade/idosos		Valores de p		
	Sedentário n=9	Ativo n=16	Sedentário n=8	Ativo n=8	I	E	IxE
Repouso							
Domínio do Tempo							
FC (bpm)	70 ±9,3	59 ±5,6	68 ±6,7	56 ±8,9	NS	0,00	NS
iRR (ms)	874 ±124	1034 ±100	893 ±94	1109 ±186	NS	0,00	NS
rMSSD (ms)	34 ±14,6	63 ±19,9	27 ±9,2	48 ±9,2	NS	0,00	NS
Domínio da Frequência							
BF _{iRR} (un)	35 ±16,9	27 ±12,2	46 ±7,4	43 ±9,9	0,01	NS	NS
AF _{iRR} (un)	65 ±16,9	72 ±12,2	54 ±7,4	56 ±9,9	0,01	NS	NS
razão BF _{iRR} /AF _{iRR}	0,65 ±0,6	0,41 ±0,3	0,87 ±0,2	0,81 ±0,2	0,01	NS	NS
Arritmia Sinusal Respiratória							
razão E/I	1,38 ±0,11	1,40 ±0,15	1,16 ±0,04*	1,38 ±0,11	0,00	0,00	0,01
ΔIE (bpm)	22 ±2,7	21 ±7,0	10 ±2,1*	18 ±5,9	0,00	0,04	0,01

Dados em média ±dp. FC= frequência cardíaca; iRR= intervalo entre as ondas R; BF_{iRR}= baixa frequência; AF_{iRR}= alta frequência; un= unidades normalizadas; E/I= expiração/inspiração; ΔIE= variação entre a inspiração e a expiração. I= efeito da idade; E= efeito do estilo de vida; IxE = interação entre os efeitos da idade e do estilo de vida. NS= não significativo; *p<0,05 quando comparado com os demais grupos.

2.5. Discussão

O presente estudo avaliou as diferenças no controle autonômico da FC em função da idade e do estilo de vida. De forma geral, os meia-idade/idosos saudáveis apresentaram menor modulação parassimpática e maior modulação simpática de repouso, em relação aos jovens e, conseqüente, balanço simpato-vagal aumentado. Os grupos ativos mostraram bradicardia de repouso, concomitantemente com VFC aumentada. Adicionalmente, o grupo meia-idade/idoso sedentário apresentou resposta atenuada da FC

durante o ciclo respiratório, resposta essa avaliada pelos índices da ASR, em comparação aos grupos jovens e ao grupo meia-idade/idoso ativo. Portanto, o exercício físico regular tende a atenuar, em parte, o declínio da modulação vagal cardíaca observada com o envelhecimento.

A FC de repouso é modulada por ambos os ramos do sistema nervoso autônomo, sendo que há uma predominância da influência parassimpática sobre a simpática (Task Force, 1996). Embora a modulação vagal, analisada por meio dos índices da VFC, reduza com o envelhecimento (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998), a FC média de repouso não se altera com a idade (Jensen-Urstad et al., 1997; Lakatta & Levy, 2003b). Provavelmente, isso ocorre devido à associação entre a redução da FC intrínseca (Levy et al., 1998; Semrád et al., 1998) e aumento do balanço simpato-vagal (Semrád et al., 1998). Os resultados do presente estudo concordam em parte com essas observações, pois, embora os grupos meia-idade/idosos tenham apresentando um balanço simpato-vagal aumentado, os valores da FC média de repouso foram similares entre os jovens e meia-idade/idosos com mesmo estilo de vida. Entretanto, nada se pode afirmar em relação à FC intrínseca, já que procedimentos de bloqueio farmacológico de ambos os ramos do sistema nervoso autônomo não foram realizados nesse estudo.

A literatura tem reportado que a VFC reduz com o envelhecimento (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998), fato esse principalmente, mas não exclusivamente, devido a reduções da modulação parassimpática (Lipsitz et al., 1990). Da mesma forma, a modulação simpática também sofre reduções com o avançar da idade, mas de forma mais lenta que o declínio da modulação vagal (Semrád et al., 1998). No presente estudo, os grupos meia-idade/idosos apresentaram baixa modulação vagal ($AFun_{iRR}$) concomitantemente com alta modulação simpática ($BFun_{iRR}$). Portanto, é possível que ambos os componentes do sistema nervoso autônomo tenham contribuído para um maior balanço simpato-vagal observado nos meia-idade/idosos. Entretanto, como o componente BF também é influenciado pelo ramo parassimpático

(Hartikainen et al., 1998), não foi possível quantificar a real contribuição do eferente simpático na VFC de repouso.

Embora a bradicardia de repouso, advinda com o treinamento aeróbio, tenha sido bastante estudada, os mecanismos envolvidos nessa modificação não foram totalmente elucidados (Catai et al., 2002; Scoot et al., 2004). Leicht et al. (2003) sugerem que o aumento no componente de AF_{IRR} da VFC seria responsável por reduzir a FC de repouso. Entretanto, outros investigadores consideram que a bradicardia de repouso está mais associada a modificações na FC intrínseca do que alterações na modulação simpato-vagal (Catai et al., 2002; Scoot et al., 2004). A bradicardia de repouso foi observada em ambos os grupos ativos estudados, os quais também apresentaram modulação vagal aumentada, avaliada pelos índices da VFC. Embora esses resultados mostrem uma melhora na saúde cardiovascular, a qual pode ser atribuída à atividade física regular, a metodologia utilizada no presente estudo limita as interpretações referentes aos mecanismos responsáveis por induzir a bradicardia de repouso.

Alguns estudos têm reportado que a atividade física regular também melhora a VFC avaliada no domínio do tempo tanto em indivíduos jovens (Levy et al., 1998; Melanson, 2000) como em idosos (De Meersman, 1993; Levy et al., 1998). Nossos resultados concordam com esses estudos, uma vez que o índice da VFC no domínio do tempo foi maior para os sujeitos ativos quando comparado aos sedentários pareados pela idade. Adicionalmente, o grupo meia-idade/idoso ativo apresentou valores do índice rMSSD similares ao grupo jovem ativo. Assim, o treinamento físico aeróbio de longa duração, realizado pelo grupo meia-idade/idoso ativo, contribuiu para esses resultados e deve ser levado em consideração.

Por outro lado, quando a VFC foi analisada no domínio da frequência, não foi observado efeito da atividade física sobre a atividade autonômica cardíaca. Embora os resultados obtidos no domínio do tempo e da frequência sejam diferentes, é importante lembrar que o índice rMSSD deve ser considerado um representante somente da modulação vagal (Hartikainen et al., 1998), enquanto os índices do domínio da frequência representam

a contribuição de cada ramo do sistema nervoso autônomo sobre a modulação da VFC. Entretanto, a normalização tende a minimizar os efeitos de modificações na potência total sobre os componentes BF_{iRR} e AF_{iRR} (Task Force, 1996; Hartikainen et al., 1998). Adicionalmente, tanto a utilização dos componentes normalizados quanto a razão BF_{iRR}/AF_{iRR} não levam em consideração o fato que o componente de BF_{iRR} não é um puro indicador da modulação simpática e, ainda, que a estimulação parassimpática também é capaz de produzir variações na FC no mesmo range de frequência que o componente de BF_{iRR} (Hartikainen et al., 1998). Portanto, a modulação vagal aumentada, observada nos grupos ativos, pode ter exercido alguma influência na banda de BF_{iRR} . Sendo assim, a modulação vagal pode ter sido responsável, em parte, pela elevada BF_{iRR} e razão BF_{iRR}/AF_{iRR} , explicando assim a ausência de diferenças entre os grupos ativos e sedentários quando os componentes do domínio da frequência foram expressos em unidades normalizadas e/ou razão BF_{iRR}/AF_{iRR} .

Os índices da ASR são utilizados como ferramentas de análise da modulação vagal sobre o nó sinusal (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986; Scoot et al., 2004) e, conseqüentemente, usados para avaliar a presença de disfunção autonômica (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986). Alguns estudos sugerem que a razão E/I se encontra reduzida em idosos (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986) devido ao declínio da resposta vagal em sincronismo com o ciclo respiratório. Da mesma forma, ΔIE é um índice sensível de disfunção autonômica (O'Brien et al., 1986), o qual possui relação direta com a modulação vagal cardíaca e inversa com a idade. Adicionalmente, a ASR é alta em adultos que se exercitam regularmente e atenuada em sujeitos idosos (De Meersman, 1993; Yasuma & Hayano, 2004), pacientes portadores de doença da artéria coronária e pacientes com diabetes (Yasuma & Hayano, 2004). Os presentes achados estão de acordo com a literatura (Gautschy et al., 1986; O'Brien et al., 1986), já que o grupo meia-idade/idoso sedentário apresentou menores valores E/I e ΔIE quando comparado ao grupo jovem sedentário, confirmando assim a influência do envelhecimento sobre esses índices.

O processo de envelhecimento causa modificações estruturais e neurais no

sistema cardiorrespiratório, os quais podem alterar indiretamente alguns mecanismos envolvidos na produção da ASR como, por exemplo, alguns mecanismos reflexos (barorreflexo e reflexo de estiramento cardiopulmonar) (Yasuma & Hayano, 2004). Os altos índices da ASR, observados no grupo meia-idade/idoso ativo em comparação com o grupo meia-idade/idoso sedentário, leva-nos a acreditar que alguns mecanismos envolvidos na produção da ASR, assim como a modulação vagal, podem ter sido positivamente influenciados pela atividade física regular. Assim, no presente estudo, os índices da ASR apresentaram interação entre o efeito da idade e o efeito do estilo de vida, sugerindo que o padrão ativo de vida atenua os efeitos negativos da idade sobre a modulação vagal cardíaca e, conseqüentemente, da VFC. Essas considerações são de extrema relevância, uma vez que a baixa VFC está associada a um maior risco de eventos cardíacos (Bigger et al., 1992; Semrád et al., 1998).

Apesar dos nossos resultados serem promissores, o presente estudo possui limitações além do número reduzido de voluntários em cada grupo. Em primeiro lugar, tanto a frequência respiratória de repouso como o volume corrente durante a manobra para acentuar a ASR não foram controlados, assim, o estímulo relativo e absoluto imposto pela respiração controlada não pode ser analisado (Scoot et al., 2004). Além disso, o caráter transversal do estudo não permitiu que os efeitos da frequência, duração e intensidade da atividade física, realizada pelos grupos ativos, fossem relacionados com as modificações autonômicas previamente reportadas. Entretanto, o longo período de tempo em treinamento aeróbio, principalmente no grupo meia-idade/idoso ativo, deve ter contribuído para os presentes achados.

2.6. Conclusão:

Os resultados do presente estudo indicam que o processo de envelhecimento causa redução da VFC. Adicionalmente, a atividade física regular exerce influência positiva sobre a modulação vagal cardíaca e, conseqüentemente, atenua os efeitos do

envelhecimento sobre o controle autonômico da FC, quando o mesmo é avaliado pelos índices da VFC e da ASR. Entretanto, estudos futuros são necessários para esclarecer a relação entre as características da atividade física (frequência, intensidade e duração) e o processo de envelhecimento, no que diz respeito ao controle autonômico da FC e os mecanismos envolvidos na gênese da ASR.

3. DESENVOLVIMENTO A PARTIR DO ESTUDO I

3. Desenvolvimento a partir do estudo 1

No primeiro estudo foi observado que o envelhecimento reduz a VFC, enquanto o treinamento aeróbio de longa duração mostrou ser uma terapia não-farmacológica importante, pois o mesmo foi capaz de atenuar os efeitos do envelhecimento sobre o controle autonômico da FC. Esse efeito benéfico do exercício aeróbio parece estar relacionado com o aumento da modulação vagal, podendo estar associado ou não a modificações em outros mecanismos reflexos, já que os índices da ASR foram os únicos que mostraram interação entre o estilo de vida e envelhecimento.

Assim como o exercício aeróbio, o exercício resistido tem sido bastante indicado para idosos, pois o mesmo é capaz de atenuar os efeitos do envelhecimento sobre o sistema músculo-esquelético (perda de massa muscular, redução da força e potência musculares) (Mazzeo et al., 1998). Além do seu importante papel na manutenção da saúde e independência física (Nelson et al., 2007), o exercício resistido parece ser capaz de modificar alguns fatores de risco para DCVs (Pollock et al., 2000; Braith & Stewart, 2006) como, por exemplo, reduzir a PA (Kelley & Kelley, 2000; Fagard, 2006). Após um levantamento bibliográfico, não foram encontrados consistências sobre os efeitos do treinamento resistido sobre a VFC (Taylor et al., 2003; Forte et al., 2003; Cooke & Carter, 2003; Madden et al., 2006). Diante disso, foi avaliado no estudo II se o treinamento de força excêntrica é capaz de alterar o controle autonômico da FC de repouso de homens meia-idade/idosos saudáveis.

4. ESTUDO II

(versão em português com inclusão de ilustrações)

Melo RC, Quitério RJ, Takahashi ACM, Silva E, Martins LEB, Catai AM. O Treinamento de Força Excêntrica Reduz a Variabilidade da Frequência Cardíaca de Meia-idade/idosos Saudáveis.

ESTUDO 2

“O Treinamento de Força Excêntrica Reduz a Variabilidade da Frequência Cardíaca de Meia-idade/idosos Saudáveis”

4.1. Resumo:

Avaliação de terapias não-farmacológicas que melhoram o controle autonômico da frequência cardíaca possui certa importância clínica, já que a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está associada a altas taxas de mortalidade e morbidade cardiovascular. Assim, o presente trabalho teve como objetivo investigar se o treinamento de força melhora o controle autonômico da frequência cardíaca em meia-idade/idosos saudáveis. A VFC de 9 homens saudáveis (62 \pm 2 anos) foi avaliada antes e após 12 semanas de treinamento de força isocinética excêntrica (extensão e flexão do joelho, 2 dias/semana, 2-4 séries de 8-12 repetições, 75-80% do pico de torque). O sinal eletrocardiográfico foi obtido continuamente durante 15 minutos de repouso nas posições supina e sentada. Para calcular os ganhos na força muscular, o pico de torque excêntrico do membro dominante foi avaliado a 60°/s no mesmo dinamômetro isocinético usado para o treinamento. Foi observado redução da pressão arterial sistólica (123,78 \pm 8,3 vs. 117,67 \pm 10,2 mmHg, $p < 0,05$) e aumento no pico de torque (extensão: 210,0 \pm 38,5 vs. 252,71 \pm 60,9 N.m; flexão: 117,56 \pm 25,1 vs 132,96 \pm 27,3 N.m; $p < 0,05$). Os índices da VFC no domínio da frequência mostraram efeito de treinamento ($p < 0,05$), já que a baixa frequência em unidades normalizadas e a razão baixa frequência/alta frequência aumentaram (supino: 57 \pm 14 vs. 68 \pm 14 e 1,56 \pm 0,85 vs. 2,35 \pm 1,48; sentado: 65 \pm 15 vs. 74 \pm 8,0 e 2,48 \pm 1,09 vs. 3,19 \pm 1,31; respectivamente) e a alta frequência em unidades normalizadas reduziu (supino: 43 \pm 14 vs 32 \pm 14; sentado: 35 \pm 15 vs 26 \pm 8,0) após o período de treinamento. Os resultados do presente estudo sugerem que o treinamento de força excêntrico de alta intensidade, realizado por meia-idade/idosos saudáveis, é capaz de reduzir a pressão arterial sistólica e aumentar o pico de torque. Entretanto, um desbalanço autonômico com predominância simpática foi induzido por mecanismos desconhecidos.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, treinamento excêntrico, pico de torque, exercício isocinético.

4.2. Introdução

A VFC, ferramenta não-invasiva usada para avaliar a influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração (Task Force, 1996), reduz com o envelhecimento devido a reduções da modulação parassimpática e, conseqüentemente, predomínio da modulação simpática (Lipsitz et al., 1990). Essa modificação tem importante impacto clínico com o avançar da idade, já que baixa VFC está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular (Bigger et al., 1992).

Por outro lado, o treinamento aeróbio de longa duração parece melhorar a VFC de sujeitos idosos (De Meersman, 1993; Stein et al., 1999; Melo et al., 2005), sendo então considerado uma terapia não-farmacológica e cardioprotetora (De Meersman, 1993). De fato, o exercício aeróbio possui papel importante na manutenção da capacidade física com o envelhecimento (McGuire et al., 2001), entretanto, os efeitos desse sobre o sistema muscular, ou seja, perda de massa muscular, redução da força e potência musculares, só podem ser atenuados por meio do treinamento de força muscular (Mazzeo et al., 1998). Adicionalmente as melhoras na função muscular, o treinamento resistido parece reduzir a PA de repouso de adultos normotensos (Kelley & Kelley, 2000) e idosos hipertensos (Taylor et al., 2003). No entanto, os efeitos desse tipo de treinamento sobre a VFC necessitam de maiores investigações.

É plausível que o treinamento resistido seja capaz de modificar o controle autonômico cardíaco, entretanto, os mecanismos ainda não são totalmente conhecidos. Taylor et al. (Taylor et al., 2003) observaram que o treinamento isométrico de “handgrip” (contrações de 30% da força voluntária máxima) é capaz de reduzir a PA e aumentar a modulação vagal em idosos hipertensos. Por outro lado, outros autores não observaram alterações na VFC após o treinamento resistido (Forte et al., 2003; Cooke & Carter, 2003; Madden et al., 2006).

Considerando que o treinamento resistido progressivo, o qual é bastante utilizado para aumentar a força e a massa muscular de idosos (Mazzeo et al., 1998), é capaz de modificar fatores de risco para DCVs (Pollock et al., 2000), nós levantamos a

hipótese que o treinamento de força pode induzir modificações no controle autonômico cardíaco que levaria a predominância da modulação vagal. Assim, o objetivo do presente trabalho foi investigar os efeitos do treinamento de força excêntrica sobre o controle autonômico cardíaco de meia-idade/idosos saudáveis.

4.3. Material e Métodos:

4.3.1. Sujeitos:

Vinte e oito homens meia-idade/idosos aparentemente saudáveis se voluntariaram para participar do presente estudo, entretanto, somente 9 completaram o treinamento de força. Todos os indivíduos (idade média= 62 \pm 2,0) encontravam-se em boas condições de saúde baseado em avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais incluindo: ECG de repouso, teste de esforço máximo conduzido por um médico, raio-X de tórax, urina tipo 1 e exames bioquímicos do sangue (glicose, ácido úrico, triglicérides, colesterol total e frações). Além disso, foram excluídos aqueles voluntários que fossem fumantes, fizessem uso de medicações e tivessem realizado algum tipo de treinamento de força e/ou resistência muscular nos 6 meses antecedentes ao início do estudo. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos experimentais e, em seguida, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos.

Todos os voluntários foram avaliados no mesmo período do dia em uma sala devidamente aclimatada, com temperatura mantida em torno de 23°C e umidade relativa do ar entre 50 e 60%. No dia antecedente ao procedimento experimental, os voluntários foram familiarizados com o protocolo de teste e os equipamentos que seriam utilizados. Além disso, os mesmos foram orientados a evitar bebidas cafeinadas e alcoólicas, bem como, a prática de exercícios físicos moderados ou intensos, no dia antecedente ao experimento.

Antes do início dos testes, os sujeitos foram questionados e examinados com objetivo de confirmar o estado de saúde e a ocorrência de uma boa noite de sono, bem como, certificar-se que a FC e a PA se encontravam dentro dos limites da normalidade.

4.3.2. Consumo Pico de Oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$)

Para confirmar que os sujeitos possuíam a mesma classe funcional, o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ foi determinado durante exercício incremental em ciclo ergômetro (Corival Ergometer 400, Quinton, Seattle, WA, USA), até a exaustão física, utilizando-se um analisador de dados ventilatórios e metabólicos (CPX-D, Medical Graphics, St Paul, MN, USA).

4.3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca

Primeiramente, os voluntários foram mantidos em repouso durante 20 minutos, para que a FC atingisse os valores basais. Após esse período, 15 minutos de registro do ECG foram obtidos, enquanto os voluntários repousavam na posição supina e sentada, mantendo uma respiração espontânea (Figura 1). Durante todos os experimentos os sujeitos foram monitorizados na derivação MC5. O ECG e a FC foram obtidos por meio de um monitor cardíaco de um canal (TC-500, ECAFIX, São Paulo, SP, Brazil) acoplado a um conversor analógico digital Lab-PC + (National Instruments, Co., Austin, TX, USA), que é uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador. Os sinais foram coletados em tempo real numa frequência de amostragem de 500 Hz e, após a sua conversão analógico-digital, os iRR foram calculados, batimento a batimento, utilizando um software específico (Figura 2) (Silva et al., 1994).

A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência. No domínio do tempo, os iRR foram analisados por meio do índice rMSSD, o qual corresponde a raiz quadrada da soma das diferenças ao quadrado entre iRR adjacentes, dividido pelo número de iRR em um dado período menos um. Anteriormente a análise no domínio da frequência, o trecho de registro de maior estabilidade dos iRR, incluindo no mínimo 5 minutos, foi selecionado para a avaliação da VFC, critério esse necessário para aplicação da análise espectral

(Transformada Rápida de Fourier). Os componentes da potência espectral foram obtidos para: densidade total de potência (DTP_{iRR} , 0 a 0,4 Hz), BF_{iRR} (0,04 a 0,15 Hz) e AF_{iRR} (0,15 a 0,4 Hz), tanto em unidades absolutas (ms^2/Hz) como normalizadas (nu), sendo essa última calculada a partir da divisão do componente absoluto de uma dada frequência, ou seja, BF_{iRR} ou AF_{iRR} em ms^2/Hz , pela potência total menos o componente de muita baixa frequência (menor que 0,04 Hz) e, finalmente, multiplicando essa razão por 100. Além disso, o balanço simpato-vagal foi avaliado por meio da razão BF_{iRR}/AF_{iRR} (Task Force, 1996).

4.3.4. Pico de Torque Isocinético

Para estimar os ganhos de força em resposta ao programa de treinamento de força, o pico de torque isocinético excêntrico de extensão e flexão do joelho foi medido antes e após o treinamento. O pico de torque excêntrico de extensão e flexão de joelho (membro dominante) foram testados a $60^\circ/s$, numa amplitude de movimento de 60° , e determinados usando um dinamômetro isocinético (Biodex Multi Joint System III, Biodex Medical System Inc, Shirley, NY, USA). Antes dos testes, os voluntários realizaram 3 minutos de aquecimento leve em ciclo ergômetro, seguido por alongamento dos grupamentos extensores e flexores do joelho. Em seguida, os mesmos foram posicionados na cadeira do dinamômetro (ângulo do encosto = 85°) e estabilizados por meio de faixas devidamente posicionadas na cintura, coxa e perna (Figura 4). Os voluntários realizaram três séries de 5 repetições excêntricas máximas, com um período de repouso de 120 segundos entre cada série. Durante a realização do esforço máximo, os mesmos foram motivados com encorajamento verbal consistente (força, força, força!!!!) e “*feedback*” visual (Figura 5). Para a análise, considerou-se o pico de torque da série que apresentasse menor coeficiente de variação entre as contrações.

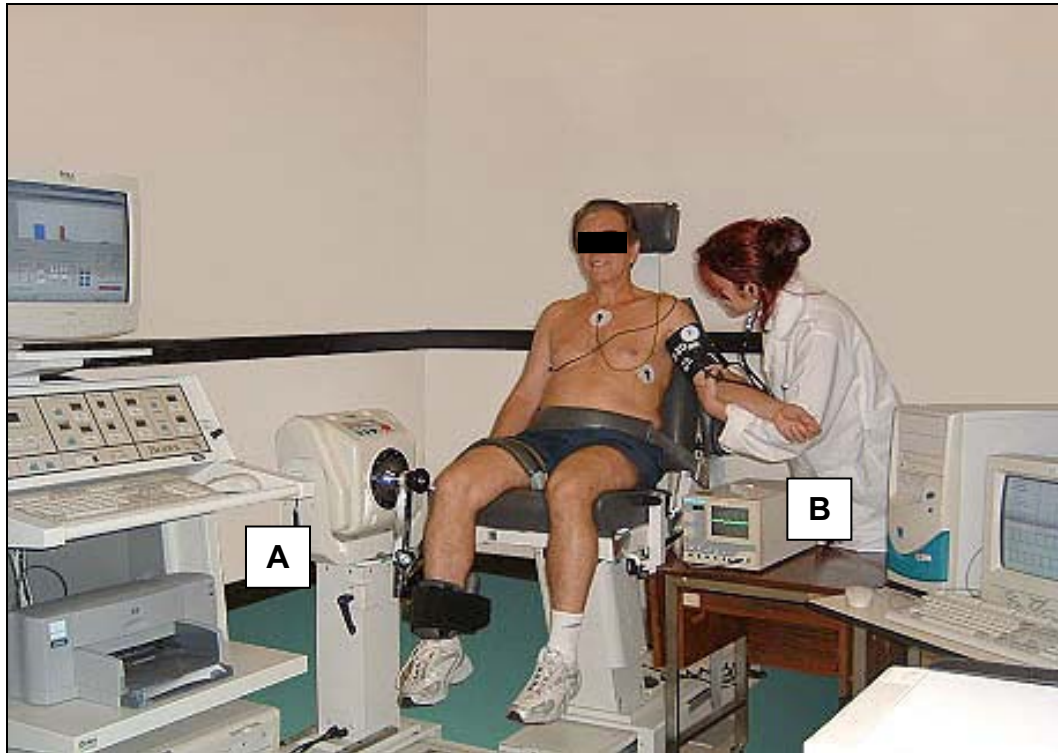


Figura 4. Ilustração da montagem experimental. A: dinamômetro isocinético; B: monitor cardíaco.

4.3.5. Programa de Treinamento

O programa de treinamento de força consistiu em 2-4 séries de 8-12 repetições de extensão e flexão bilateral de joelho, sendo esse realizado no mesmo dinamômetro citado previamente. Os voluntários treinaram em uma frequência de 2x/semana por 12 semanas em uma intensidade de aproximadamente 75-80% do pico de torque, com período de repouso de 2 minutos entre as séries. O pico de torque foi medido no início do período do treinamento e, subsequentemente, a cada 2 semanas até que o período de treinamento fosse completado. Antes do início do exercício, os voluntários realizavam 3 minutos de aquecimento leve em ciclo ergômetro, seguido por alongamento dos grupamentos extensores e flexores do joelho. Medidas não-invasivas da PA foram realizadas antes e após as séries (método auscultatório da artéria braquial), utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed, São Paulo, SP, Brazil) e um estetoscópio (Littman, St.

Paul, MN, USA).

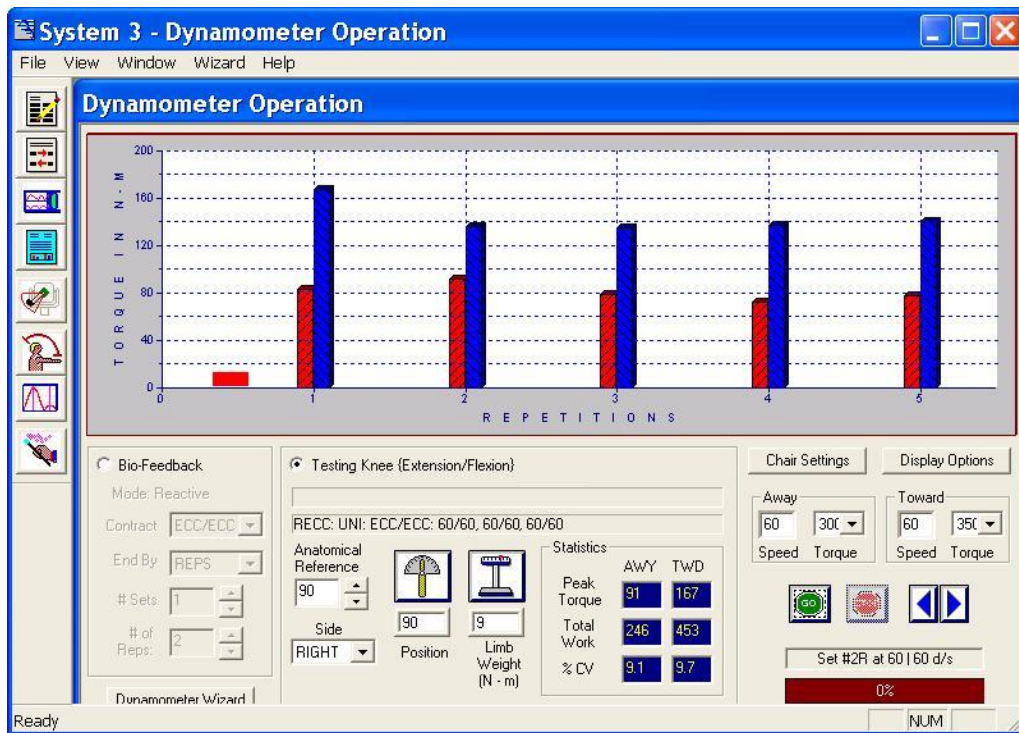


Figura 5. Ilustração da tela do computador acoplado ao dinamômetro isocinético. As barras azuis e vermelhas representam o pico de torque excêntrico de extensão e flexão do joelho, respectivamente.

4.3.6. Análise Estatística

Os dados estão apresentados em média \pm dp. As modificações no peso, IMC, PA e pico de torque foram avaliados pelo teste t para amostras dependentes. A VFC (rMSSD, potência total, BF_{IRR} e AF_{IRR} em unidades absolutas) sofreram transformação logarítmica natural (log) para corrigir desvios da normalidade. O efeito do treinamento físico e da posição corporal (supino vs. sentado) sobre os índices da VFC foram determinados utilizando-se o teste de variância (ANOVA) de duas vias (“two-way”) para medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido para $p < 0,05$.

4.4. Resultados

Como mostrado na tabela 3, não foram observadas modificações na massa corporal, IMC, PA diastólica (PAD) e PA média (PAM) com o treinamento de força. Entretanto, a PA sistólica (PAS) reduziu após o treinamento ($123,8 \pm 8,3$ vs. $117,67 \pm 10,2$ mmHg, $p < 0,05$).

O teste usado para avaliar o consumo de oxigênio mostrou que os sujeitos possuíam capacidade aeróbia “regular” ($\dot{V}O_{2\text{pico}} = 25,9 \pm 4,7$), de acordo com a padronização da *American Heart Association* (Cooper & Storer, 2001). O treinamento de força aumentou o pico de torque de extensão e flexão de joelho em 20% ($210 \pm 38,4$ vs $253 \pm 60,9$ Nm) e 13% ($117 \pm 25,1$ vs $133 \pm 27,3$ Nm), respectivamente (Tabela 3).

Não foram observadas modificações na FC e $rMSSD_{\log}$ para todos os efeitos estudados, ou seja, efeito do treinamento e da posição corporal (Tabela 4). Adicionalmente, somente os índices do domínio da frequência em unidades normalizadas e a razão BF_{iRR}/AF_{iRR} mostraram efeito do treinamento ($p < 0,05$), já que foi observado aumento da banda de BF_{iRR} (supino: 57 ± 14 vs. 68 ± 14 un; sentado: 65 ± 15 vs. 74 ± 8 un) e da razão BF_{iRR}/AF_{iRR} (supino: $1,56 \pm 0,85$ vs. $2,35 \pm 1,09$; sentado: $2,48 \pm 1,09$ vs. $3,19 \pm 1,31$), e redução da banda de AF_{iRR} (supino: 43 ± 14 vs. 32 ± 14 un; sentado: 35 ± 15 vs. 26 ± 8 un) após o treinamento (Tabela 4 e Figura 6). Nenhum efeito adicional (posição e/ou interação) foi observado nesses índices (Tabela 4).

Tabela 3: Características dos sujeitos estudados.

	Antes do treinamento	Após o treinamento
Idade (anos)	62 ±2,0	-
Estatura (m)	1,7 ±0,05	-
Massa Corporal (kg)	72,5 ±7,67	73,6 ±6,88
IMC (kg/m²)	25,4 ±1,92	25,8 ±1,32
PAS (mmHg)	123,8 ±8,28	117,7 ±10,21*
PAD (mmHg)	81,2 ±6,13	79,4 ±7,16
PAM (mmHg)	95,5 ±6,73	92,2 ±7,98
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	25,9 ±4,76	-
Pico de torque (Nm)		
Extensão	210 ±38,4	253 ±60,9*
Flexão	117 ±25,1	133 ±27,3*

Dados em média ±dp. IMC= índice de massa corpórea; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; $\dot{V}O_2$ pico= consumo pico de oxigênio.*p<0,05 vs. antes do treinamento.

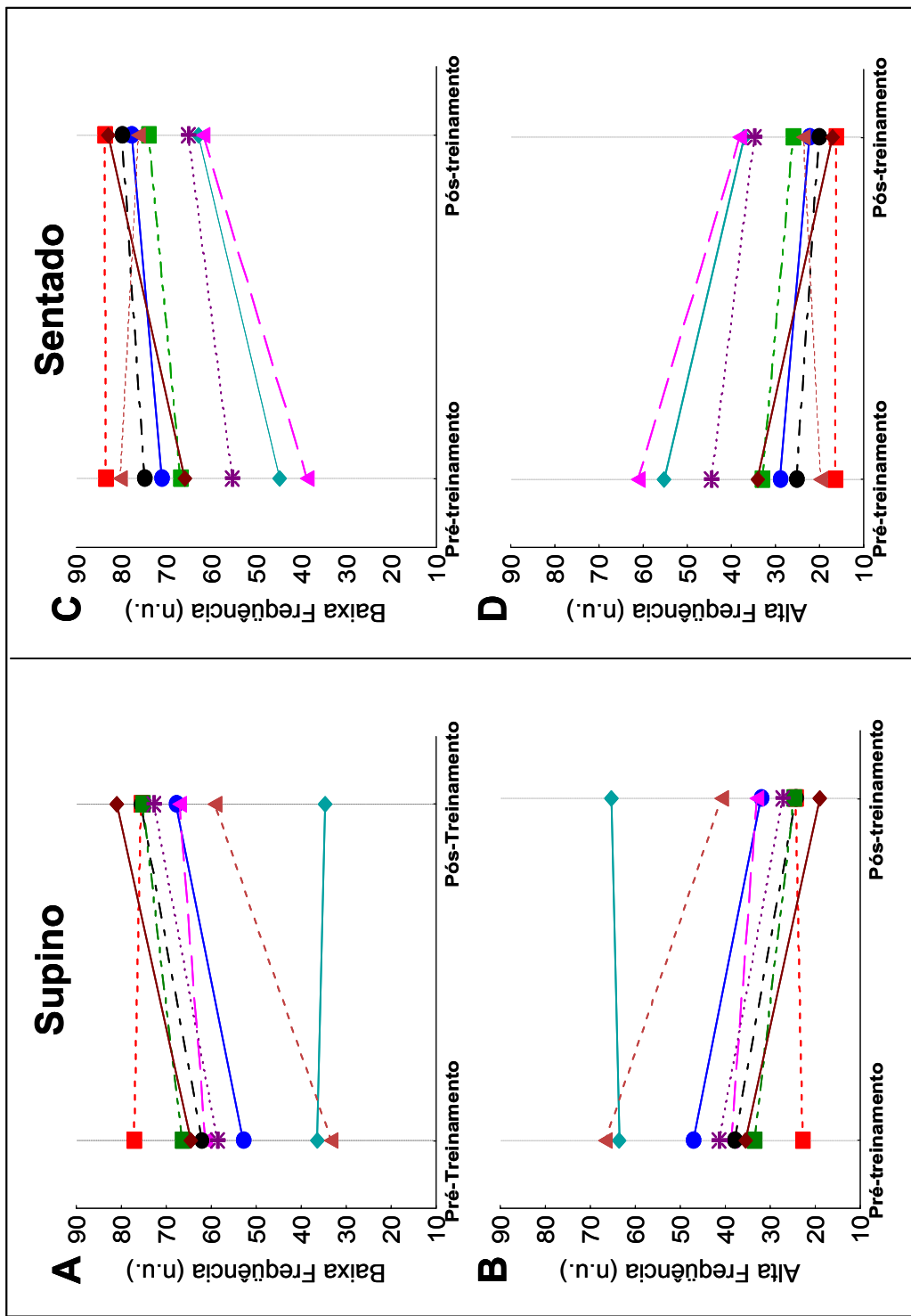


Figura 6. Efeitos do treinamento de força sobre os índices de variabilidade da frequência cardíaca, calculados na posição supina (A e B) e sentado (C e D), para todos os sujeitos estudados.

Tabela 4: Comparação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo e da frequência, antes e após o período de treinamento.

	Antes do Treinamento		Após o Treinamento		Valores de p		
	Supino	Sentado	Supino	Sentado	T	P	TxP
Domínio do Tempo							
FC (bpm)	62 ±10,6	62 ±11	65 ±8,6	66 ±8,6	NS	NS	NS
rMSSD_{log}	3,2 ±0,63	3,2 ±0,61	3,0 ±0,48	2,9 ±0,38	NS	NS	NS
Domínio da Frequência							
DTP_{log}_{iRR}	7,1 ±1,0	7,1 ±0,9	7,3 ±1,2	6,7 ±0,7	NS	NS	NS
BF_{log}_{iRR}	5,6 ±1,2	5,7 ±1,3	6,0 ±1,1	5,7 ±0,8	NS	NS	NS
AF_{log}_{iRR}	5,3 ±1,0	4,9 ±0,8	5,4 ±1,1	4,6 ±0,7	NS	NS	NS
BFun_{iRR}	57 ±14	65 ±15	68 ±14	74 ±8,0	0,04	NS	NS
AFun_{iRR}	43 ±14	35 ±15	32 ±14	26 ±8,0	0,04	NS	NS
BF_{iRR}/AF_{iRR}	1,6 ±0,85	2,5 ±1,09	2,3 ±1,48	3,2 ±1,31	0,03	NS	NS

Dados em média ±dp. FC= frequência cardíaca; DTP_{iRR} = densidade total de potência; BF_{iRR} = baixa frequência; AF_{iRR} = alta frequência; un= unidades normalizadas; T= efeito do treinamento; P= efeito da posição corporal; TxP = interação entre os efeitos do treinamento e da posição corporal.

4.5. Discussão

O presente estudo investigou os efeitos do treinamento de força sobre variáveis relacionadas com sistema cardiovascular, como a PA e índices da VFC, de homens meia-idade/idosos saudáveis. O treinamento de força reduziu a PAS e, por outro lado, aumentou o balanço simpato-vagal cardíaco. Efeitos similares sobre a VFC não foram reportados por outros autores. Os presentes resultados são muito importantes, já que o treinamento resistido é recomendado e amplamente utilizado na reabilitação cardiovascular de pacientes que, usualmente, apresentam VFC reduzida.

Um recente estudo de meta-análise sugere que o treinamento resistido progressivo reduz a PA, sistólica e diastólica, de adultos normotensos (Kelley & Kelley,

2000). Da mesma forma, Ray & Carasco (2000) e Taylor et al (2003) avaliaram os efeitos do treinamento isométrico de *handgrip* sobre o sistema cardiovascular de jovens normotensos e idosos hipertensos, respectivamente. No primeiro estudo (Ray & Carrasco, 2000), os investigadores observaram reduções tanto da PAD (~ 5mmHg) como da PAM (~ 4mmHg), enquanto que, no segundo (Taylor et al., 2003), os autores reportaram reduções na PAS (~ 19 mmHg) e na PAM (~ 11mmHg). É importante ressaltar que a FC se manteve inalterada em ambas as investigações. Embora o presente estudo incluía somente meia-idade/idosos normotensos, nossos resultados concordam, em parte, com os estudos citados previamente, já que o treinamento de força foi capaz de reduzir a PAS (~ 6mmHg), sem alterar a PAD, PAM e FC.

Está bem estabelecido na literatura que o treinamento de força aumenta a massa muscular, força e potência, independentemente da idade e do sexo (Kraemer et al., 2002). O *American College of Sports Medicine (ACSM)* (Kraemer et al., 2002) recomenda que tanto ações musculares excêntricas como concêntricas sejam incluídas em programas de treinamento de força. Entretanto, além da atividade muscular excêntrica produzir menor demanda metabólica, essa produz maior força por unidade de massa muscular, tornando esse tipo de atividade mais eficiente, em termos neuromusculares, e mais conduzível a hipertrofia (Kraemer et al., 2002). Adicionalmente, alguns estudos têm reportado que a atividade excêntrica produz menor demanda cardiovascular quando comparada com a atividade muscular concêntrica (Horstmann et al., 1994; Overend et al., 2000). Assim, as qualidades do exercício excêntrico, ou seja, “alta força e baixa demanda”, fazem com que esse seja preferível para idosos participantes de programas de treinamento de força (Hortobágyi & DeVita, 2000; LaStayo et al., 2003). Baseado nas considerações acima, nós optamos por estudar a ação muscular excêntrica, com o objetivo de aumentar a força muscular sem que houvesse sobrecarga do sistema cardiovascular.

Os aumentos nos picos de torque extensor e flexor, observados no presente estudo, eram esperados e concordam em parte com a literatura (Frontera et al., 1988; Fatouros et al., 2002; Ferri et al., 2003; Symons et al., 2005). Entretanto, os desenhos

experimentais utilizados na literatura dificultam a comparação entre os diversos achados, já que a maioria desses estudos utilizaram aparelhos de multi-estações para treinar os voluntários, ou seja, exercícios que contemplavam tanto contrações excêntricas como concêntricas; e avaliaram apenas o pico de torque concêntrico de extensão do joelho (Frontera et al., 1988; Fatouros et al., 2002; Ferri et al., 2003). Até o presente momento, somente um recente estudo, conduzido por Symons et al. (2005), comparou as alterações da força muscular em resposta ao treinamento isocinético excêntrico com aquelas induzidas pelo treinamento isométrico e isocinético concêntrico em idosos de ambos os gêneros. Após 12 semanas de treinamento (3 séries de 10 repetições, a 100% do pico de torque de extensão de joelho), os autores observaram aumento de 26% na força produzida pelo grupo que treinou somente atividade excêntrica. No presente estudo também foi observado aumento no pico de torque extensor, entretanto, a magnitude dos ganhos foi apenas de 20% e, conseqüentemente, menor que a porcentagem observada por Symons et al. (2005). Entretanto, essas diferenças podem ser facilmente explicadas, já que a intensidade utilizada no presente estudo (75-80% do pico de torque) também foi menor que a intensidade aplicada no estudo de Symons et al. (2005) (100% do pico de torque).

Em relação à VFC, as modificações observadas no presente estudo não eram esperadas e, ainda, são contrastantes com as alterações benéficas reportadas para o treinamento aeróbio de longa duração (De Meersman, 1993; Stein et al., 1999; Melo et al., 2005) e a ausência de modificações reportadas para o treinamento de força (Forte et al., 2003; Cooke & Carter, 2003; Madden et al., 2006). Como existem poucos trabalhos relacionando o efeito da treinamento de força com a VFC, os resultados entre os estudos são bastante controversos. Recentemente, Madden et al. (2006) confirmaram a hipótese que o treinamento aeróbio possui um efeito benéfico sobre a VFC, enquanto 6 meses de treinamento de força (3 séries de 8-12 repetições a 85% de 1 repetição máxima), envolvendo vários grupamentos musculares, não foi capaz de alterar o controle autonômico de mulheres idosas. Da mesma forma, Forte et al. (2003) e Cooke & Carter (2003) não encontraram, respectivamente, modificações nos índices da VFC após 16 semanas de

treinamento de resistência dinâmico em ciclo ergômetro em mulheres idosas e 8 semanas de treinamento de força de alta intensidade (75-80% de 1 repetição máxima) em adultos jovens. Em contraste, somente Taylor et al. (2003) observaram aumento da modulação vagal após 10 semanas de treinamento isométrico (“*handgrip*”, 30% da contração voluntária máxima) em idosos hipertensos. É importante ressaltar que, no grupo controle dos estudos acima citados (Taylor et al., 2003; Cooke & Carter, 2003; Madden et al., 2006), a VFC se manteve inalterada durante a realização das investigações. Portanto, nós acreditamos que a ausência de um grupo controle não afeta a interpretação dos presentes resultados, mesmo porque, a literatura sugere que períodos controle de até 12 meses não são capazes de alterar a VFC (Stein et al., 1999). Assim, como os diferentes desenhos experimentais, utilizados na literatura, dificultam a interpretação dos nossos resultados, algumas suposições serão levantadas na tentativa de explicar os presentes achados.

É possível que o treinamento de força realizado em altas intensidades, a qual é necessária para trazer aumentos na força e massa muscular, seja também capaz de causar modificações estruturais nas artérias (Bertovic et al., 1999; Miyachi et al., 2004) e/ou modificações na concentração de catecolaminas circulantes (Pratley et al., 1994). Sabe-se que durante a realização de uma série de exercício resistido, a PA pode alcançar altos níveis pressóricos (MacDougall et al., 1985). Assim, elevações agudas e intermitentes da PA, observadas durante o exercício de força, podem causar modificações na estrutura das artérias, levando a um aumento da rigidez arterial (Bertovic et al., 1999) e redução da complacência (Miyachi et al., 2004) em adultos jovens. Adicionalmente, o treinamento de força intenso pode ser um forte estímulo para a predominância da modulação simpática, a qual é confirmada pelo aumento das catecolaminas plasmáticas (Pratley et al., 1994; Raastad et al., 2001). Como a rigidez da parede arterial (Jensen-Urstad et al., 1999) e o aumento nas catecolaminas plasmáticas (Eller, 2007) são negativamente associados com a modulação vagal cardíaca, modificações no controle autonômico confirmado por desbalanço simpato-vagal podem ser possíveis como resultado de um programa de treinamento de força de alta intensidade.

Entretanto, nós não acreditamos que os presentes resultados estejam relacionados ao aumento da rigidez da parede arterial, já que o presente programa de treinamento reduziu a PAS, a qual está diretamente relacionada com a rigidez arterial em idosos (Lakatta & Levy, 2003a). Além disso, um estudo recente observou melhora da função endotelial, confirmada pelo aumento dos níveis de NO (um potente vasodilator), e ausência de modificações na rigidez arterial central em homens idosos submetidos ao treinamento de força (Maeda et al., 2006). Portanto, levando em consideração que as modificações na VFC ocorreram em direção a uma predominância simpática, o aumento nos níveis circulantes das catecolaminas parece ser o mecanismo mais plausível para explicar os presentes achados. De fato, elevações na FC de repouso também seriam esperadas em consequência ao aumento dos níveis plasmáticos das catecolaminas. Entretanto, é importante lembrar que o processo de envelhecimento reduz a sensibilidade β -adrenérgica (Lakatta & Levy, 2003b) e, isso, poderia explicar a manutenção dos valores da FC de repouso, observados no presente estudo, após o treinamento.

Adicionalmente, o presente estudo possui algumas limitações que devem ser enfatizadas. Em primeiro lugar, um grupo controle que permanecesse sedentário durante o período de treinamento não foi avaliado. Além disso, medidas da função endotelial e do nível plasmático das catecolaminas também não foram realizados. Portanto, o nosso desenho experimental somente nos permite fazer suposições sobre os mecanismos envolvidos na modificação da VFC observada após o treinamento de força de alta intensidade. Está bem estabelecido que o treinamento de força produz efeitos benéficos sobre o sistema musculoesquelético, mas os seus efeitos sobre o controle autonômico cardíaco ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, os presentes achados levam-nos a reconsiderar qual é a prescrição ideal do treinamento resistido (intensidade, frequência, volume e ação muscular) para indivíduos idosos. Uma vez que, 12 semanas de um programa de treinamento de força de alta intensidade, o qual foi realizado numa frequência de 2x/semana e, ainda, localizado apenas nos membros inferiores, produziu efeitos desfavoráveis sobre a VFC, uma importante variável indicativa da saúde cardíaca.

4.6. Conclusão:

Os resultados da presente investigação sugerem que o treinamento de força excêntrica, realizado por meia-idade/idosos saudáveis, aumenta o pico de torque e reduz a PA sistólica. Entretanto, o mesmo causa um desbalanço simpato-vagal, em direção a predominância simpática, o qual foi produzido por mecanismos desconhecidos. Assim, estudos futuros são necessários para esclarecer os efeitos do exercício excêntrico em diferentes populações.

5. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO III

5. Desenvolvimento do estudo III

No estudo I foi possível observar que a VFC reduz com o avançar da idade, sendo essa caracterizada por um aumento no balanço simpato-vagal. É importante ressaltar que, a VFC reduzida é comumente observada em sujeitos idosos (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998; Ribeiro et al., 2001; Catai et al., 2002; Neves et al., 2007) e, ainda, está ligada ao risco aumentado de morbidade e eventos fatais (Bigger et al., 1992; Tsuji et al., 1996; Dietrich et al., 2006).

Assim como a VFC, as alterações nas flutuações da PA estão relacionadas com maior risco cardiovascular (Kikuya et al., 2000; Sander et al., 2000; Segá et al., 2002; Eto et al., 2005; Zakopoulos et al., 2005; Mancia et al., 2007; Tatasciore et al., 2007). Embora não seja um consenso na literatura que a VPA se altera com o envelhecimento (Monahan, 2007), alguns trabalhos envolvendo um grande número de sujeitos observaram que essa aumenta tanto em função da idade (Kikuya et al., 2000, Segá et al., 2002, Mancia et al., 2007) como da PA (Eto et al., 2005; Tatasciore et al., 2007). Os mecanismos pelos quais a VPA aumentada predispõe a eventos cardiovasculares ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, alguns autores acreditam que as oscilações da PA podem exercer um efeito traumático sobre o sistema cardiovascular, favorecendo ao desenvolvimento de aterosclerose e lesões de órgãos alvo (Mancia et al., 2007; Tatasciore et al., 2007). Além disso, é possível que o aumento da VPA produza um padrão oscilatório no “*shear stress*” (Sander et al., 2000), o qual está diretamente associado a ativação de mecanismos pró-oxidativos (De Keulnaer et al., 1998) e pró-inflamatórios (Chappell et al., 1998) em modelos experimentais “*in vitro*”.

Como o aumento do estresse oxidativo e de fatores inflamatórios estão diretamente associados à disfunção endotelial (Ungvari et al., 2004; Kaperonis et al., 2006) e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de aterosclerose (Lakatta e Levy, 2003a), foi realizado um levantamento bibliográfico com objetivo de identificar trabalhos previamente

publicados que relacionassem o aumento da VPA com a disfunção endotelial. Para a nossa surpresa, foi encontrado somente um estudo experimental, envolvendo ratos submetidos à denervação sino-aórtica, o qual observou que o aumento da VPA reduz a função endotelial por meio da inibição da produção de NO (Eto et al., 2003). Diante disso, foi avaliado no estudo III se a VPA está aumentada com o avançar idade e, ainda, se a mesma tem alguma relação com reduções na vasodilatação arterial mediada pelo NO.

6. ESTUDO III

(versão em português com inclusão de ilustrações)

Melo RC, Seals DR, Catai AM, Pierce GL. O Aumento da Variabilidade da Pressão Arterial está Associada com Redução da Função Endotelial Vascular em Sujeitos Meia-idade/Idosos Saudáveis

ESTUDO III

“O Aumento da Variabilidade da Pressão Arterial está Associada com Redução da Função Endotelial Vascular em Sujeitos Meia-idade/Idosos Saudáveis”.

6.1. Resumo:

O envelhecimento causa aumento da variabilidade da pressão arterial (VPA), o que está diretamente associado com maior risco cardiovascular, independentemente da hipertensão arterial associada com o avançar da idade. Em ratos, a VPA possui relação com a vasodilatação endotélio dependente (VED) mediada pelo óxido nítrico. Como essa relação é desconhecida em humanos, o presente trabalho teve como objetivo determinar se a VPA está aumentada com avançar idade e, ainda, se a mesma tem alguma relação com reduções na VED em sujeitos meia-idade/idosos. A VPA intra-arterial e a VED (dilatação mediada por fluxo, DMF) da artéria braquial (i.e., vaso de condutância) foram avaliadas em 10 jovens (5F/5M, 22±1,3 anos) e 22 meia-idade/idosos (14F/8M, 61±0,6 anos). Adicionalmente, o grupo meia-idade/idoso também foi submetido à pletismografia de oclusão venosa para avaliar a função endotelial dos vasos de resistência. Os jovens apresentaram menor estresse oxidativo sistêmico (LDL-oxidado; 44±5 vs 57±3 IU/L, $p<0,05$), VPA sistólica (Desvio Padrão_{PAS}; 3,5±0,3 vs 4,5±0,4 mmHg; BF_{PAS}; 1,0±0,2 vs 3,0±0,4 mmHg² e AF_{PAS}; 3,0±0,4 vs 7,4±1,5 mmHg²; $p<0,05$), modulação simpática (Norepinefrina; 132±26 vs 330±27 pg/mL) e maior DMF (8,3±0,78 vs 5,8±0,65%, $p<0,05$), comparativamente ao grupo meia-idade/idoso. Quando esse grupo foi dividido de acordo com a VPA (banda de AF_{PAS}), observou-se DMF reduzida no grupo com alta VPA (7,6±0,8 vs 3,9±0,6%, $p<0,05$). Entretanto, nenhuma diferença ($p>0,05$) foi encontrada para a vasodilatação endotélio-independente (avaliada pela ingestão de nitroglicerina sublingual; 26±1,7 vs 28±2,6%), banda de BF_{PAS} (3,8±0,6 vs 2,3±0,5 mmHg²) e níveis plasmáticos de norepinefrina (358±34 vs 298±41 pg/mL) entre os grupos meia-idade/idosos com alta e baixa VPA. Adicionalmente, a DMF mostrou correlação inversa com a banda de AF_{PAS} ($r=-0,44$, $p<0,05$) e positiva com a razão BF_{PAS}/AF_{PAS} ($r=0,66$; $p<0,05$). Em relação aos vasos de resistência, o grupo com baixa VPA mostrou redução de 55% na resposta do fluxo sanguíneo quando N^G-monometil-L-arginina (inibidor da produção de óxido nítrico) foi co-infundido com acetilcolina (vs 14% no grupo com alta VPA, $p>0,05$). Os resultados indicam que o envelhecimento causa redução da função endotelial e aumento da VPA. Além disso, sujeitos meia-idade/idosos com alta VPA apresentam DMF reduzida quando comparados aos seus pares com baixa VPA.

Palavras-chaves: variabilidade da pressão arterial, função endotelial, envelhecimento.

6.2. Introdução:

O aumento da VPA é associado ao risco aumentado de lesões de órgãos alvo (Sega et al., 2002), alterações em marcadores inflamatórios (Abramson et al., 2006), desenvolvimento de aterosclerose (Sander et al., 2000) e eventos cardiovasculares (Kikuya et al., 2000; Sander et al., 2000), mesmo quando fatores como idade, sexo e PA são considerados.

Como modificações na PA afetam diretamente o fluxo sanguíneo (“*shear stress*”), é possível que o endotélio tenha um papel importante no desenvolvimento das características clínicas relacionadas com a VPA aumentada. Estudos “*in vitro*” sugerem que oscilações no fluxo sanguíneo causam ativação de mecanismos tanto pró-oxidantes (De Keulnaer et al., 1998) como pró-inflamatórios (Chappell et al., 1998), os quais são conhecidos por levar a disfunção endotelial e, conseqüentemente, predispor ao desenvolvimento de aterosclerose “*in vivo*” (Ungvari Z et al., 2004; Kaperonis et al., 2006). Além disso, o aumento da VPA reduz a função endotelial e aumenta a formação de neo-íntima após lesão induzida por balão em um modelo animal de VPA (Eto et al., 2003).

Embora a VPA aumentada seja considerada um fator característico da hipertensão arterial no idoso (Eto et al., 2005), ela também está presente em idosos saudáveis (Veerman et al., 1994, Laitinen et al., 1999, Singh et al., 2006). Da mesma forma, a disfunção endotelial, avaliada pela redução da VED, é também observada com o avançar da idade (Corretti et al., 1995; Celermajer et al. 1994; Taddei et al., 1995; Chauhan et al., 1996; DeSouza et al., 2000; Eskurza et al, 2004) e pode contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de DCVs associadas ao processo de envelhecimento (Lakatta and Levy, 2003a). Entretanto, evidências diretas que suportam a associação entre VPA e disfunção endotelial em humanos são escassas.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo principal determinar se a VPA está aumentada com o avançar da idade e, ainda, se a mesma tem alguma relação com reduções na VED. Além disso, como objetivo secundário, avaliou-se a VFC com o intuito de reafirmar os efeitos do envelhecimento sobre o controle autonômico da FC.

6.3. Materiais e Métodos

6.3.1. Sujeitos

Um total de 32 sujeitos saudáveis, 10 jovens (idade entre 18 e 30 anos) e 22 meia-idade/idosos (idade entre 55 e 70 anos), participaram do presente estudo. Todos os participantes eram não fumantes, não obesos ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) e possuíam PA $< 140/90$ mmHg. Além disso, os sujeitos não eram portadores de DCV diagnosticada, o qual foi comprovado por meio da história médica, avaliação física, exames laboratoriais de sangue, e ECG de repouso e de esforço (somente os meia-idade/idosos). Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da *University of Colorado at Boulder*. A natureza, os benefícios e os riscos do presente estudo foram explicados aos voluntários e aqueles que concordaram em participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

6.3.2. Procedimentos Experimentais

Todos os procedimentos foram realizados na *University of Colorado at Boulder - General Clinical Research Center* após uma noite de jejum (12h) e 24h de abstenção de bebidas alcoólicas e exercício físico.

6.3.3. Características dos Sujeitos

O IMC foi calculado utilizando-se a estatura e a massa corpórea. A PA e a FC de repouso foram mensuradas na posição supina por meio de um equipamento semi-automático (Dynamap XL, Johnson and Johnson, EUA). Fatores metabólicos plasmáticos foram determinados por métodos padrão. Amostras plasmáticas foram analisadas com o intuito de mensurar a concentração de LDL oxidado, considerado um marcador sistêmico de estresse oxidativo. A concentração de proteína C-reativa foi quantificada usando um kit de alta sensibilidade (ELISA, Olympus AU400e Chemistry Analyzer and reagents).

6.3.4. Consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2 \text{ max}$):

A capacidade aeróbia foi determinada por meio de um teste incremental de exercício físico dinâmico contínuo em esteira rolante, utilizando um espirômetro de circuito aberto (Medical Graphics, St Paul, MN, EUA), como descrito anteriormente (DeSouza et al. 2000).

6.3.5. Função Endotelial

A função endotelial é comumente avaliada pela determinação da resposta vasodilatatória as alterações de fluxo sanguíneo (DMF) e/ou a infusão intra-arterial de certos agonistas, como a acetilcolina (Ach), os quais estimulam a liberação de NO pelo endotélio via ativação da enzima NOS (ie., VED). Além disso, a resposta direta de drogas doadoras de NO como, por exemplo, o nitroprussiato de sódio (NPS) e a nitroglicerina (NTG), são também avaliadas para excluir a presença de alterações na sensibilidade das células musculares lisas ao NO (ie., vasodilatação endotélio-independente, VEI) (Wilkinson & Webb, 2001). A contribuição do NO na vasodilatação induzida por um agonista pode ser também determinada através da co-infusão de N^G-monometyl-L-arginina (L-NMMA) (Chowieneyk et al., 1993). Como essa substância é análoga a L-arginina (substrato utilizado pela enzima NO sintase), a L-NMMA inibe a produção de NO (Britten et al., 1999) e fornece evidências sobre a dependência das respostas vasculares com o endotélio (Chowieneyk et al., 1993).

De forma geral, as técnicas utilizadas para avaliar a função endotelial, anteriormente discutidas, podem ser consideradas complementares, já que as mesmas trazem informações sobre diferentes partes do sistema arterial (Wilkinson & Webb, 2001). Sendo assim, no presente estudo, optou-se por avaliar a função endotelial dos vasos de condutância (jovem e meia-idade/idosos) e de resistência (meia-idade/idoso), como descrito a seguir.

6.3.6. Vasos Periféricos de Condutância

A VED e VEI da artéria braquial foram determinadas como descrito previamente

em estudos do laboratório do Prof. Seals (Eskurza et al., 2001, 2004, 2005 e 2006; Gates et al. 2007). A função dilatatória endotélio-dependente (ie., mediada pelo NO) foi avaliada pelo grau de dilatação (mudanças no diâmetro) da artéria braquial durante a hiperemia reativa do antebraço, a qual foi produzida pela oclusão do fluxo sanguíneo. Para isso, foi utilizado um manguito de PA posicionado proximalmente ao antebraço (Figura 7), o qual foi inflado a ~250 mmHg por 5 minutos e, então, seguido pela rápida deflação do manguito. Já a função dilatatória endotélio-independente (controle) foi determinada pela medida da dilatação da artéria braquial após a ingestão sublingual de NTG (0,4 mg) (Duffy et al., 2001). O diâmetro basal e pico (pós-isquemia) da artéria braquial (Figura 8) foram analisados “*off-line*” por meio de um software específico (Vascular Analysis Tools, 4.0, Medical Imaging Analysis, LLC, IA, EUA). De posse destes valores, a magnitude da DMF foi calculada, tanto em valores absolutos (diâmetro pico – diâmetro basal) como em porcentagem da variação.

6.3.7. Vasos Periféricos de Resistência

A sensibilidade VED e VEI dos vasos de resistência foram avaliadas por meio da pletismografia de oclusão venosa. Primeiramente, a artéria braquial do membro não-dominante foi devidamente cateterizada e os eletrodos de captação do eletrocardiograma foram posicionados no tórax (derivação MC5). Após 15 minutos de repouso na posição supina, o fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) era mensurado por meio de um sensor de borracha flexível posicionado no antebraço, durante a inflação e deflação periódica de manguitos de PA devidamente posicionados (um ao redor do braço e o outro ao redor do punho) (Figura 9). O FSA basal foi medido anteriormente a infusão de cada droga. A VEI e VED foram avaliadas por meio da alteração do FSA em resposta a infusão intra-arterial de doses incrementais de NPS (1,0, 2,0 e 4,0 $\mu\text{g/dL/min}$) e Ach (1,0, 2,0, 4,0 e 8,0 $\mu\text{g/dL/min}$), respectivamente. Como a literatura sugere que a infusão de tetrahydrobiopterin (BH_4), importante cofactor para a síntese de NO (Cosentino & Luscher, 1998; Katusic, 2001), é capaz de melhorar a resposta vasodilatatória induzida pela Ach em pacientes portadores de diabetes (Heitzer et al., 2000) e hipercolesterolemia (Stroes et al., 1997), a resposta do FSA

a infusão conjunta de Ach e BH₄ também foi avaliada. Sendo assim, após o retorno da FSA a valores basais (aproximadamente 10 min), Ach foi co-infundida com BH₄ (500ug/min) e, em seguida, L-NMMA (5.0 mg/min), ambos por um período de 5 minutos.

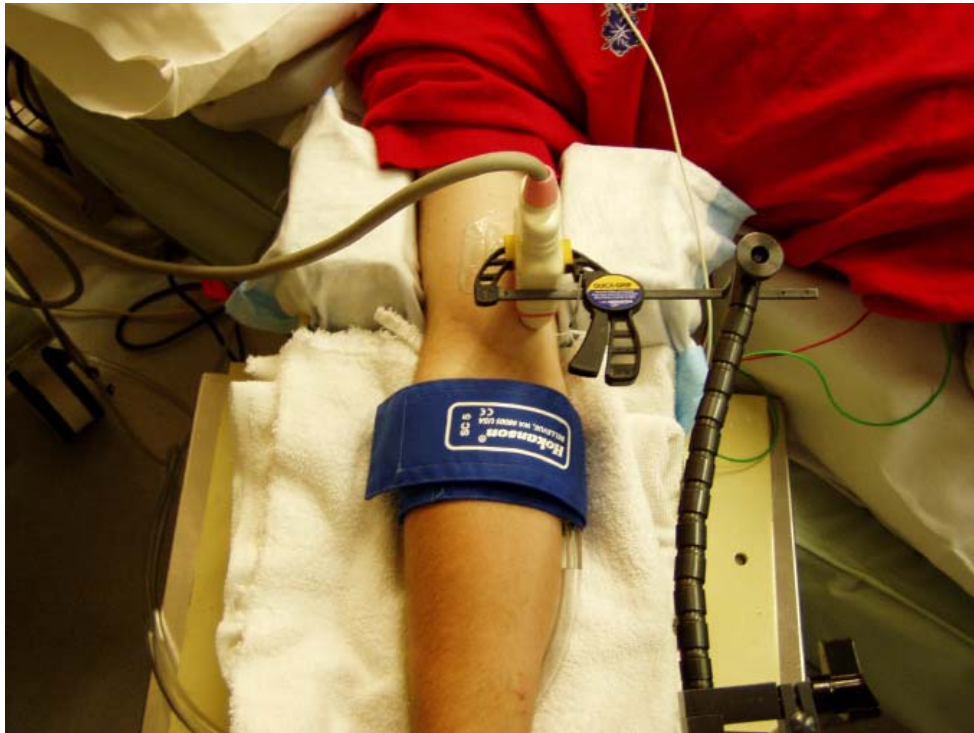


Figura 7. Ilustração do posicionamento do manguito de pressão e do cabeçote do ultra-som utilizados durante a avaliação da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial.

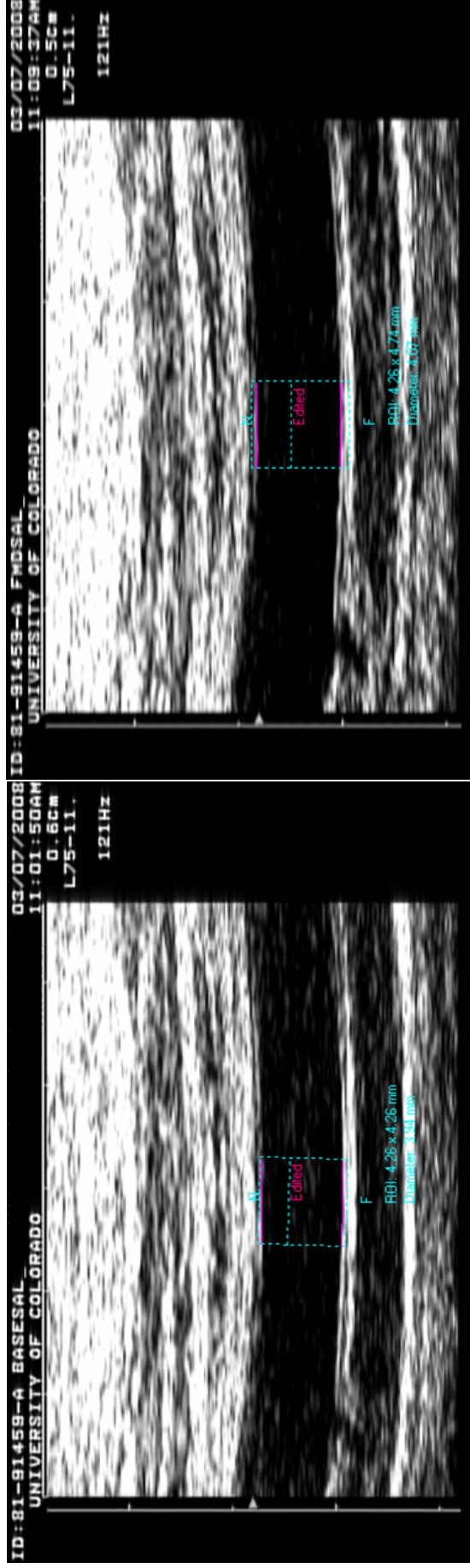


Figura 8. Imagens ultra-sonográficas da artéria braquial de um sujeito meia-idade/idoso (DMF=3,3%) captadas durante o repouso pré-oclusão (esquerda) e no pico da dilatação mediada pelo fluxo (direita).

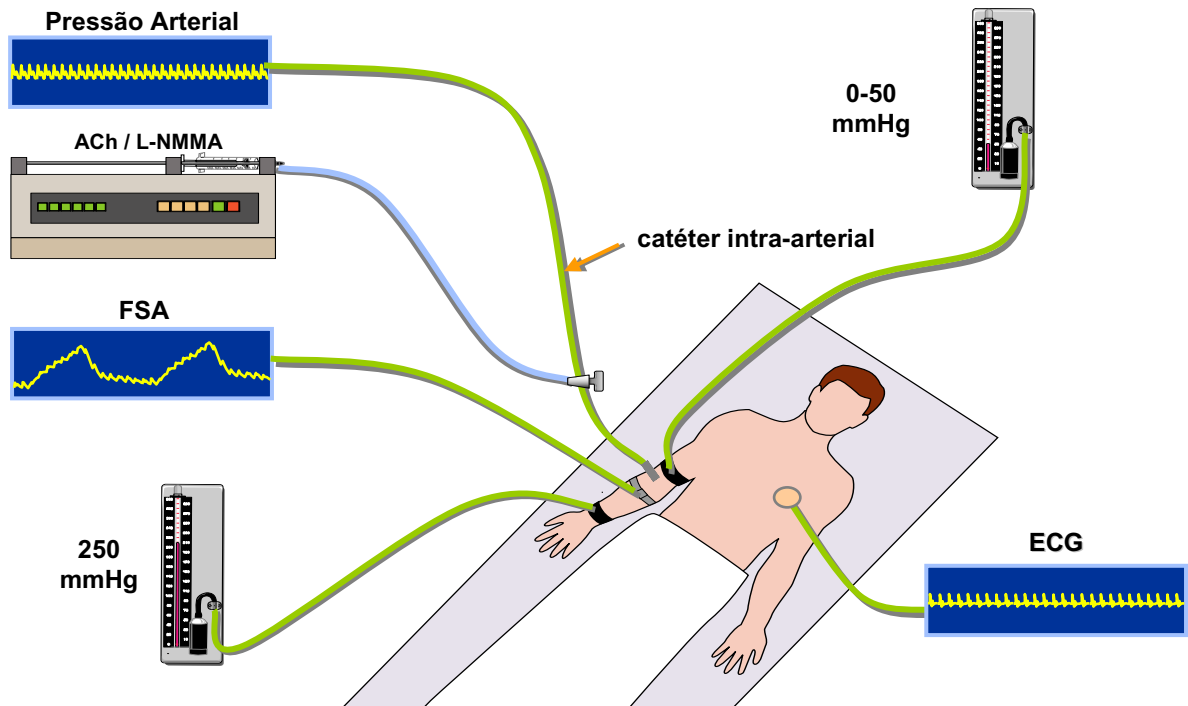


Figura 9. Representação esquemática do teste de pletismografia de oclusão venosa. A pressão arterial, eletrocardiograma (ECG) e fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) foram mensurados durante inflações (10 segundos, 50 mmHg) e deflações (5 segundos, 0 mmHg) periódicas de um manguito de pressão posicionado ao redor do braço, tanto em situações basais como em resposta a diferentes drogas. Durante o teste, a mão foi excluída da circulação através da inflação (60 segundos antecedente as medidas de fluxo) de um manguito posicionado ao redor do punho (~250mmHg).

6.3.8. Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial

A VFC e a VPA (intra-arterial) foram analisadas no domínio do tempo e da frequência utilizando-se, respectivamente, o registro do ECG e das ondas de pressão intra-arterial (artéria braquial) coletadas durante o teste de pletismografia de oclusão venosa (repouso pré-teste) (Figura 10). No domínio do tempo, a VFC foi analisada por meio do índice rMSSD, o qual corresponde a raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre iRR adjacentes, dividido pelo número de iRR em um dado período menos um; enquanto que, para a VPA, calculou-se o desvio padrão da PAS. Para a VFC, a análise no domínio da frequência fornece dois importantes componentes espectrais: BF_{iRR} (0,04-0,15 Hz) e AF_{iRR} (0,15-0,4 Hz), os quais são representativos da modulação da modulação simpática e parassimpática, respectivamente (Task Force, 1996). Já para a VPA, a BF_{PAS}

fornece dados sobre a modulação do tônus vascular simpático e função barorreflexa, enquanto a banda de AF_{PAS} está ligada a respiração e, possivelmente, com o NO de origem endotelial (Stauss, 2007).

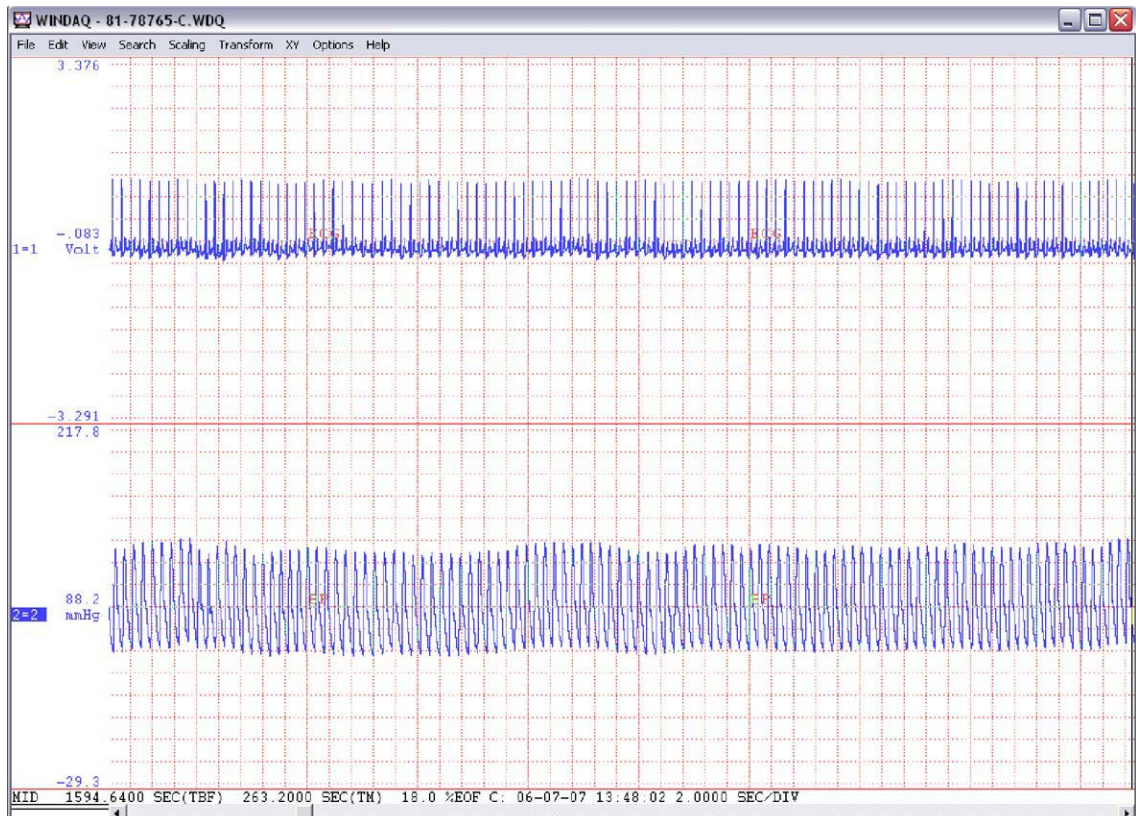


Figura 10. Ilustração da aquisição do sinal eletrocardiográfico (superior) e das ondas de pressão intra-arterial (inferior), obtidos durante a condição de repouso na posição supina (anteriormente a pletismografia de oclusão venosa) de um dos voluntários do grupo meia-idade/idoso com baixa variabilidade da pressão arterial.

É importante ressaltar que, anteriormente a análise no domínio da frequência, o trecho de registro de maior estabilidade dos iRR e dos valores de PAS, incluindo no mínimo 5 minutos e/ou 256 pontos, foi selecionado para a avaliação da VFC e da VPA, critério esse necessário para realização da análise espectral (transformada rápida de Fourier).

Os componentes da potência espectral foram obtidos para DTP (0 a 0,4 Hz) e as

subdivisões: BF (0,04 a 0,15 Hz) e AF (0,15 a 0,4 Hz), tanto em unidades absolutas (VFC em ms^2 e VPA em mmHg^2) como em unidades normalizadas (nu) (somente para VFC), sendo essa última calculada a partir da divisão do componente absoluto de uma dada frequência, ou seja, BF_{IRR} ou AF_{IRR} em ms^2/Hz , pela DTP_{IRR} menos o componente de muito baixa frequência (menor que 0,04 Hz) e, finalmente, multiplicando essa razão por 100. Além disso, o balanço simpato-vagal da VFC foi avaliado por meio da razão $\text{BF}_{\text{IRR}}/\text{AF}_{\text{IRR}}$ (Task Force, 1996). O mesmo índice também foi calculado para a VPA sistólica com o intuito de avaliar o predomínio entre as bandas. De posse dos dados da VPA sistólica no domínio da frequência, o grupo meia-idade/idoso foi dividido em dois novos grupos: baixa VPA e alta VPA. Para tal divisão, utilizou-se o valor de mediana da banda de AF_{PAS} do grupo meia-idade/idoso como um todo, já que alguns estudos sugerem que o envelhecimento causa aumento da VPA direcionado para altas frequências (Veerman et al., 1994; Laitinen et al., 1999, Singh et al., 2006).

A figura 11 ilustra as flutuações da PAS (superior) e seu respectivo espectro de potência (inferior) de 2 sujeitos meia-idade/idosos, sendo um pertencente ao grupo com baixa VPA e outro ao grupo com alta VPA.

6.3.9. Análise Estatística

Os dados estão apresentados em média \pm EPM. Os índices da VFC (rMSSD, DTP, BF e AF) sofreram transformação logarítmica natural para corrigir os desvios da normalidade. As diferenças inter-grupos foram avaliadas utilizando-se o teste-*t* para amostras independentes.

O efeito da VPA sobre as repostas do FSA foi determinado utilizando-se o teste de variância (ANOVA) de uma via (“one-way”) para medidas repetidas. Na presença de interação entre VPA e repostas do FSA, o teste-*t* para amostras dependentes foi aplicado com o objetivo de identificar as diferenças intra-grupos. Adicionalmente, utilizou-se o teste de correlação de *Pearson* com o intuito de avaliar a relação entre as variáveis de interesse. O nível de significância foi estipulado em $p < 0,05$.

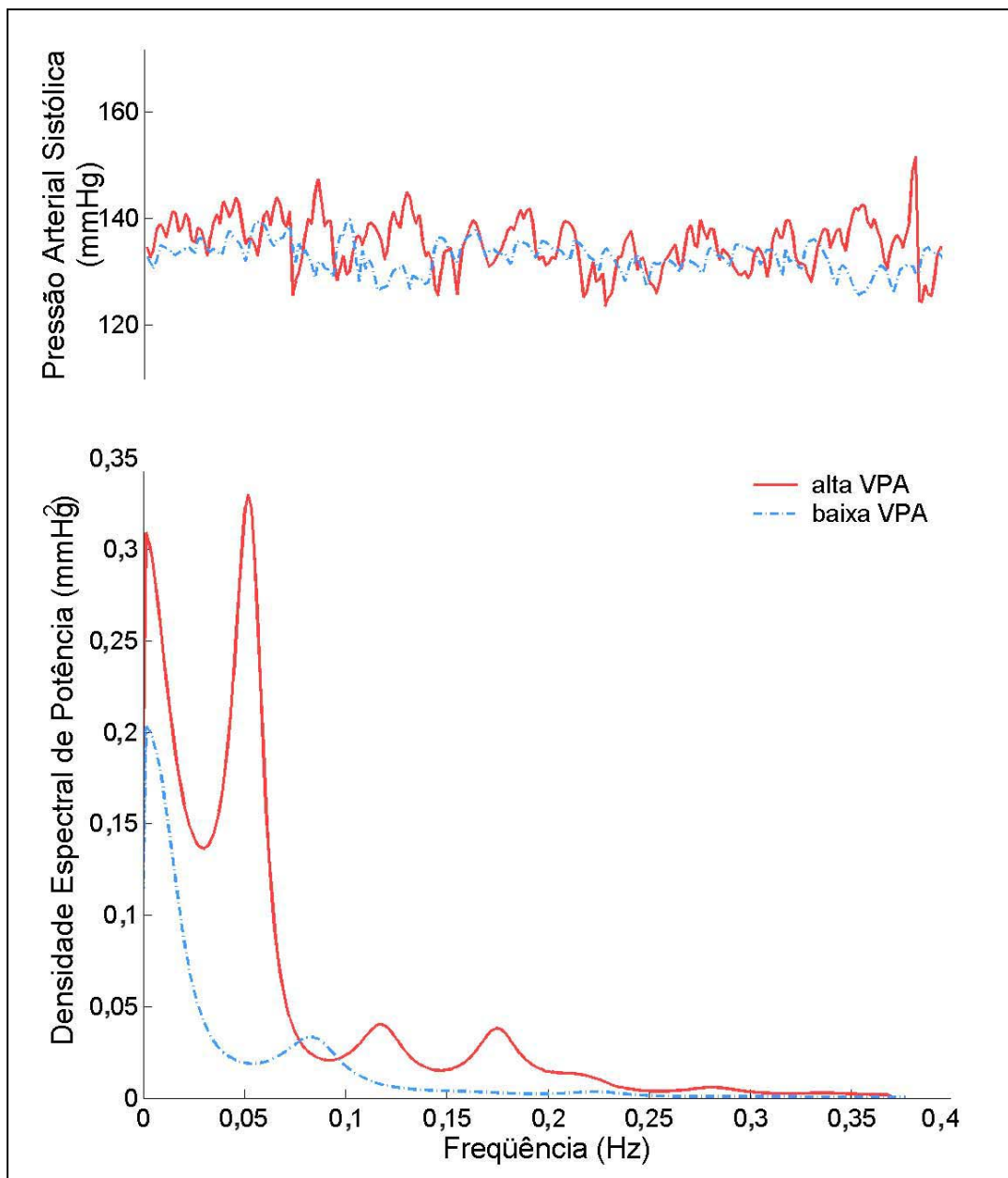


Figura 11. Ilustração das flutuações da pressão arterial sistólica (superior) e sua respectiva análise espectral (inferior) durante o repouso na posição supina de dois sujeitos meia-idade/idoso com diferentes variabilidades da pressão arterial (VPA).

6.4. Resultados

As características dos sujeitos estão apresentadas na tabela 5. O grupo jovem apresentou maior ($p < 0,05$) capacidade aeróbia quando comparado ao grupo meia-idade/idoso. Além disso, foram observados maiores ($p < 0,05$) valores de colesterol total, HDL, LDL, norepinefrina, PAD e PA média no grupo meia-idade/idosos em relação ao grupo jovem. Os grupos meia-idade/idosos, divididos de acordo com a VPA (ie., baixa ou alta), apresentaram valores semelhantes ($P > 0,05$) para todas as variáveis estudadas (tabela 5).

Em relação à VFC, maiores ($p < 0,05$) valores de $rMSSD_{log}$, $AF_{log_{iRR}}$, $AFun_{iRR}$, $BF_{log_{iRR}}$ e menor valor de razão BF_{iRR}/AF_{iRR} foram observados para o grupo jovem comparativamente ao grupo meia-idade/idoso (Tabela 6). Entretanto, quando a banda de BF_{iRR} foi normalizada, o grupo meia-idade/idoso mostrou maiores valores dessa banda ($p < 0,05$) comparativamente aos jovens. Na comparação entre os grupos meia-idade/idosos, não foram observadas diferenças nos índices da VFC, com uma única exceção para a razão BF_{iRR}/AF_{iRR} , a qual se apresentou elevada no grupo com alta VPA sistólica.

Na tabela 6 também estão apresentados os dados referentes à análise da VPA sistólica. O grupo meia-idade/idoso possuía maior ($p < 0,05$) VPA sistólica tanto no domínio do tempo (desvio padrão da PAS, dp_{PAS}) como da frequência (BF_{PAS} e AF_{PAS}), quando comparado ao grupo jovem. Apesar dos grupos meia-idade/idosos terem o mesmo valor médio de PAS ($p > 0,05$, tabela 5), o grupo com alta VPA sistólica apresentou maiores ($p < 0,05$) valores de dp_{PAS} , DTP_{PAS} e AF_{PAS} e, menor ($p < 0,05$) valor de razão BF_{PAS}/AF_{PAS} em relação ao grupo com baixa VPA sistólica. Esses resultados mostram uma predominância da banda de AF_{PAS} no grupo com alta VPA sistólica, já que, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) para a banda de BF_{PAS} entre os grupos meia-idade/idosos.

Em relação à função endotelial dos vasos de condutância, foi possível notar maiores ($p < 0,05$) valores de DMF (VED da artéria braquial), tanto em valores absolutos como em porcentagem, para o grupo jovem comparado ao grupo meia-idade/idoso (Figuras 12A e 12B). Entretanto, quando a VPA foi levada em consideração, observou-se que o grupo meia-idade/idoso com alta VPA apresentou menores valores ($p < 0,05$) de DMF em

relação ao grupo com baixa VPA (Figuras 12A e 12B). Por outro lado, a função dilatatória endotélio-independente, avaliada pela resposta da artéria braquial à administração de NTG sublingual, foi similar ($p>0,05$) entre os grupos meia-idade/idosos (Figuras 12C e 12D).

Na Figura 13 está ilustrada a relação entre VPA e função endotelial no grupo meia-idade/idoso. A DMF apresentou correlação inversa ($r=-0,44$ e $p<0,05$) com banda de AF_{PAS} (Figura 13A) e positiva ($r=0,66$ e $p<0,01$) com a razão BF_{PAS}/AF_{PAS} (Figura 13B).

O teste de variância mostrou interação significativa entre a VPA e as repostas do FSA as diferentes drogas utilizadas ($p<0,05$). Sendo assim, ao contrário dos vasos de condutância, os grupos meia-idade/idosos apresentaram respostas do FSA semelhantes à infusão de NPS ($4,0 \mu\text{g/dL/min}$), Ach ($8,0 \mu\text{g/dL/min}$) e Ach+BH₄ (Figura 14). Embora a co-infusão de Ach e BH₄ não tenha alterado ($p>0,05$) o FSA de ambos os grupos meia-idade/idosos, foi possível observar um discreto aumento (11%) da mesma no grupo com alta VPA. Entretanto, quando a L-NMMA foi co-infundida com Ach+BH₄, o grupo com baixa VPA apresentou redução ($p<0,05$) do FSA em 55% (vs 14% no grupo com alta VPA, $p>0,05$) e 53% (vs 21% no grupo com alta VPA, $p>0,05$) em relação à infusão de Ach e Ach+BH₄, respectivamente (Figura 14). Finalmente, a diferença entre as repostas do FSA a dose máxima de Ach ($8,0 \mu\text{g/dL/min}$) e a L-NMMA apresentou correlação inversa com a banda de AF ($r= -0.58$, $P<0.05$) (Figura 15).

Tabela 5: Características dos Sujeitos

Variáveis	Jovens (n=10)	MI (n=22)	MI	
			Baixa VPA (n=11)	Alta VPA (n=11)
Sexo	5F/5M	14F/8M	7F/4M	7F/4M
Idade (anos)	22 ±1,3	61 ±0,6*	60 ±0,9	61 ±0,7
Estatura (cm)	175 ±3,1	169 ±2,2	172 ±3,5	165 ±2,3
Massa Corpórea (Kg)	77 ±4,8	69 ±2,1	71 ±3,2	67 ±2,8
IMC (Kg/m ²)	25 ±1,4	24 ±0,6	24 ±0,7	25 ±0,9
VO ₂ (ml/Kg/min)	39 ±2,1	28 ± 1,0*	28 ±1,7	29±1,2
Glicose de Jejum (mg/dL)	88 ± 2,5	87 ± 1,6	87 ±2,1	87 ±2,4
Triglicerídeos (mg/dL)	114 ±12	112 ±14	96 ±11	127 ±25
Colesterol Total (mg/dL)	178 ±11	213 ±6*	211 ±10	215 ±7
HDL colesterol (mg/dL)	47 ±4	61 ±4*	62 ±6	60 ±5
LDL colesterol (mg/dL)	108 ±10	130 ±4*	131 ±7	129 ±6
Proteína C-reativa (mg/L)	1,05 ±0,3	1,15 ±0,3	1,4 ±0,5	0,8 ±0,2
LDL oxidado (IU/L)	44 ±5	57 ±3*	56 ±2,8	58 ±5,7
Norepinefrina (pg/mL)	132 ±26	330 ±27*	298 ±41	358 ±34
FC de repouso (bpm)	58 ±1,7	61 ±1,8	59 ±1,8	64 ±2,9
PAS (mmHg)	116 ±4	120 ±3	119 ±5	122 ±3
PAD (mmHg)	66 ±0,9	73 ±1,7*	71 ±3	74 ±2
PAM (mmHg)	81 ±1,5	89 ±2,1*	87 ±2	91 ±1

Dados estão apresentados em média ±EPM. IMC, índice de massa corpórea, VO₂, consumo máximo de oxigênio; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média. *p<0.05 vs jovens.

Tabela 6: Variabilidade da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Variáveis	Jovens (n=10)	MI (n=22)	MI Baixa VPA (n=11)	MI Alta VPA (n=11)
<i>Frequência Cardíaca</i>				
iRR, MS	1042 ±30	1000 ±26	1019 ±30	981 ±42
rMSSD _{log}	4,5 ±0,2	3,5 ±0,1*	3,4 ±0,1	3,5 ±0,2
DTP _{log_{iRR}}	9,0 ±0,3	7,6 ±0,2*	7,4 ±0,2	7,8 ±0,3
BF _{log_{iRR}}	7,6 ±0,2	6,2 ±0,2*	5,9 ±0,2	6,5 ±0,3
AF _{log_{iRR}}	7,9 ±0,3	5,6 ±0,2*	5,6 ±0,3	5,6 ±0,4
BF _{un_{iRR}}	41 ±4	63 ±3*	57 ±4	69 ±5
AF _{un_{iRR}}	59 ±4	37 ±3*	43 ±4	31 ±5
Razão BF _{iRR} /AF _{iRR}	0,78 ±0,1	2,2 ±0,3*	1,5 ±0,2	2,9 ±0,5 [†]
<i>Pressão Arterial Sistólica</i>				
Variabilidade PAS, dp	3,5 ±0,3	4,5 ±0,3*	3,6 ±0,2	5,4 ±0,3 [†]
DTP _{PAS} , mmHg ²	14 ±2,2	22 ±2,7	13 ±1,6	31 ±3,6 [†]
BF _{PAS} , mmHg ²	1,0 ±0,2	3,0 ±0,4*	2,3 ±0,5	3,8 ±0,6
AF _{PAS} , mmHg ²	3,0 ±0,6	7,4 ±1,5*	2,4 ±0,3	12,4 ±2,1 [†]
Razão BF _{PAS} /AF _{PAS}	0,36 ±0,1	0,64 ±0,1	0,95 ±0,2	0,32 ±0,04 [†]

Dados estão apresentados em média ±EPM. VPA, variabilidade da pressão arterial, iRR, intervalos R-R; DTP, potência total; BF, baixa frequência; AF, alta frequência; un, unidades normalizadas; dp, desvio padrão; PAS, pressão arterial sistólica. *p<0,05 vs jovens. [†]p<0,05 vs baixa VPA

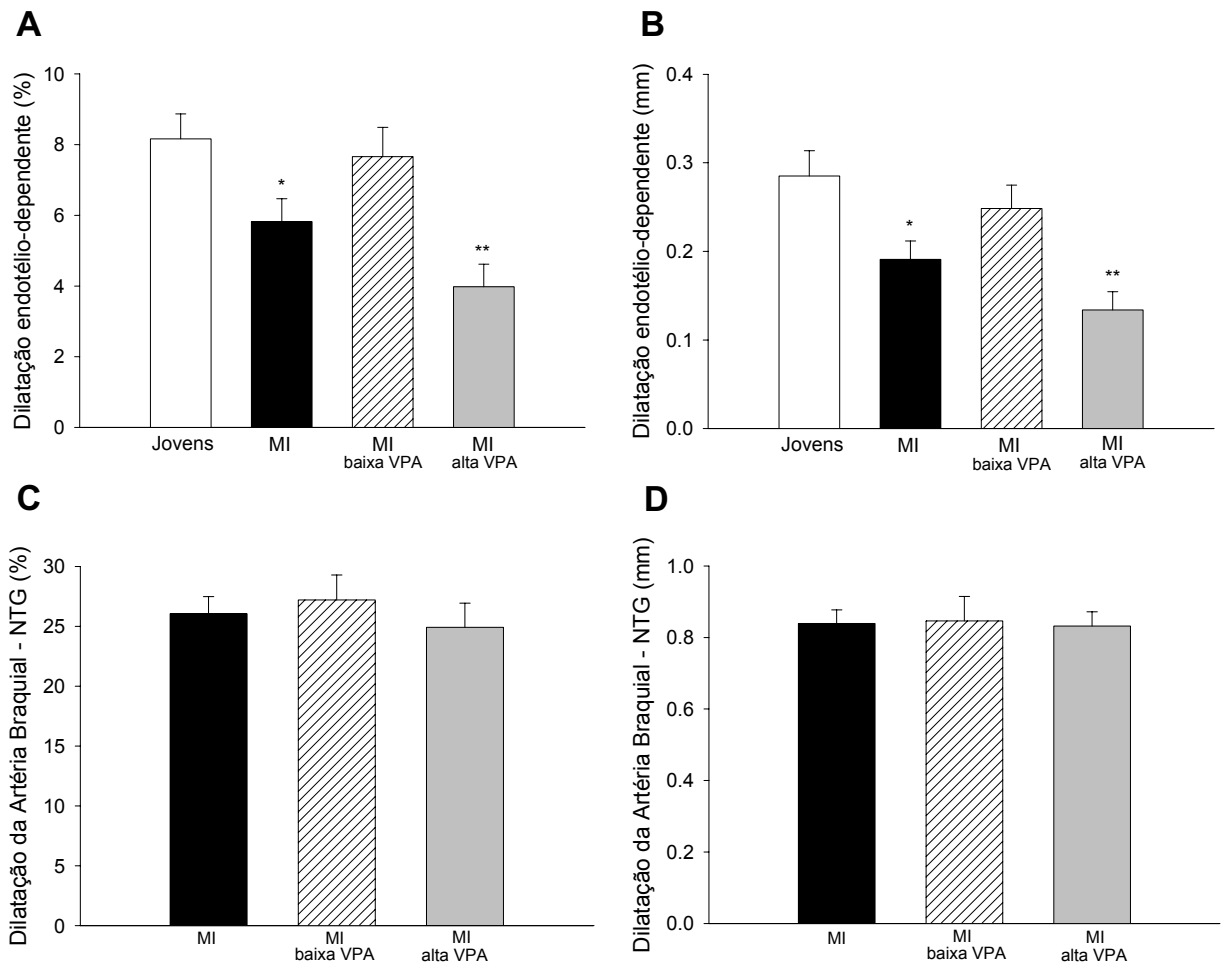


Figura 12. Dilatação endotélio-dependente (DMF da artéria braquial; A, em porcentagem; B, valores absolutos) e endotélio-independente (dilatação da artéria braquial em resposta a administração de nitroglicerina sublingual [NTG]; C, em porcentagem; D, valores absolutos) em jovens e meia-idade/idosos (MI) saudáveis. Dados apresentados em média \pm EPM. * $p < 0,05$ vs jovens. ** $p < 0,05$ vs meia-idade/idosos com baixa VPA.

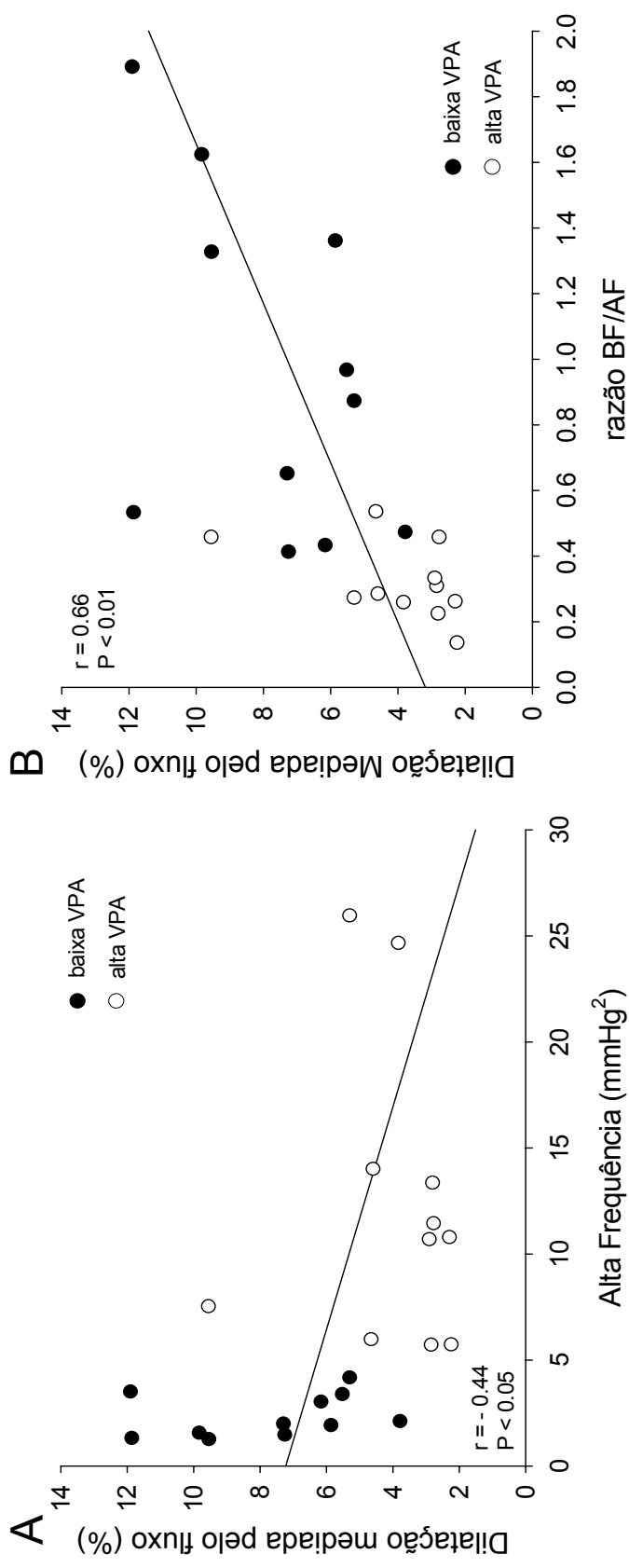


Figura 13. Correlação entre dilatação endotélio-dependente (DMF da artéria braquial) e índices da VPA sistólica no domínio da frequência. DMF é inversamente relacionada com a AF_{PAS} (A) e positivamente relacionada com a razão BF_{PAS}/AF_{PAS} (B), somente para os grupos meia-idade/idosos plotados em conjunto.

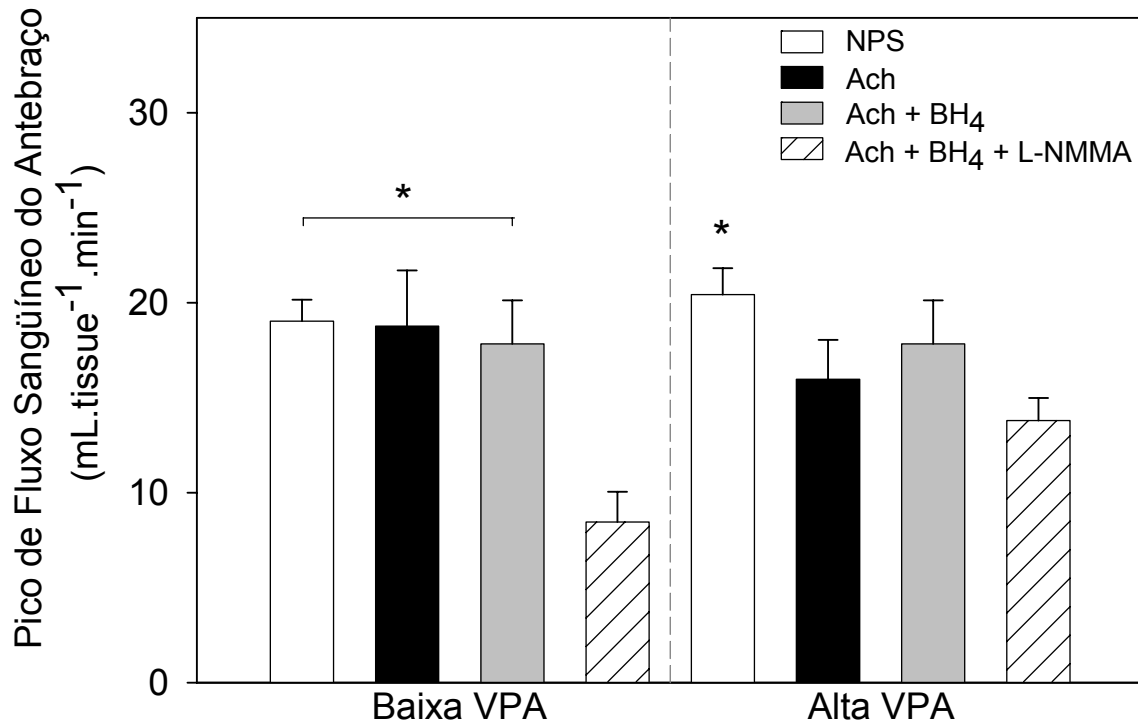


Figure 14. Fluxo sangüíneo do antebraço em resposta a infusão intra-braquial de Nitroprussiato de Sódio (NPS, 4.0 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{min}$), Acetilcolina (Ach, 8.0 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{min}$) nos grupos meia-idade/idosos. Além disso, Ach foi também co-infudida com Tetrahydrobiopterin (BH₄, 500 μg) and N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA, 5.0 mg/min). Valores estão apresentados em média \pm EPM. * $p < 0,05$ vs L-NMMA (comparação intra-grupo). O grupo com baixa VPA mostrou redução de 55% na resposta do fluxo sangüíneo quando L-NMMA foi co-infudido com Ach (vs 14% no grupo com alta VPA, $p > 0,05$). No grupo com alta VPA, a suplementação com BH₄ aumentou a resposta em 11% (vs infusão isolada de Ach).

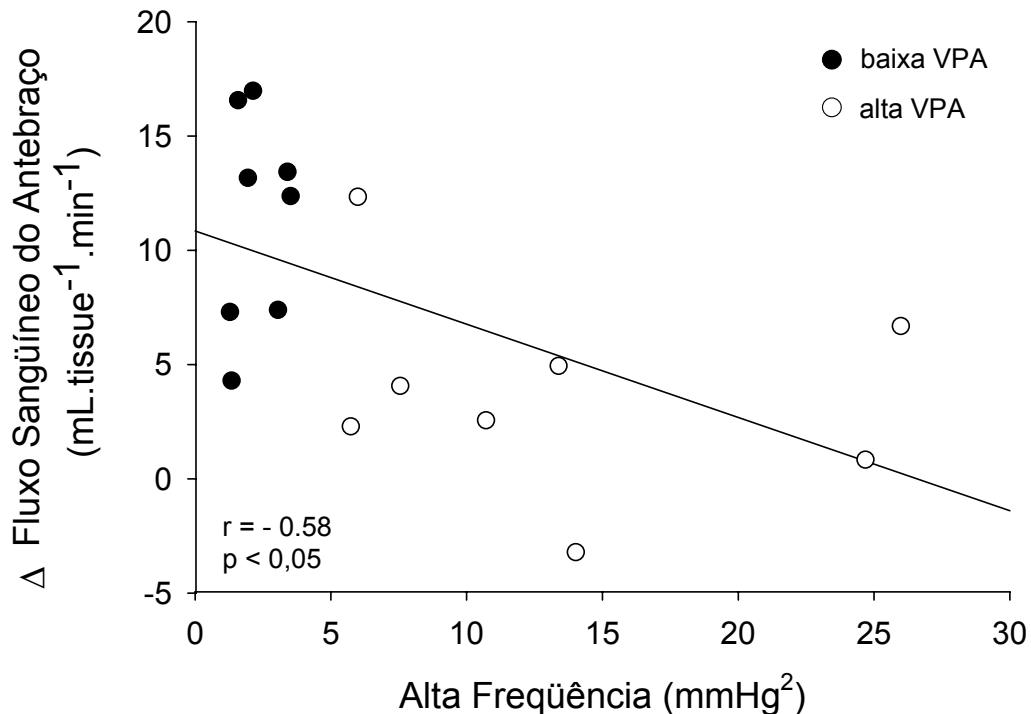


Figura 15. A diferença das repostas do fluxo sangüíneo do antebraço a infusão de Acetilcolina (8.0 $\mu\text{g/dL/min}$) e N^G-monometil-L-arginina é inversamente relacionada com a banda de AF_{PAS}.

6.5. Discussão:

O presente estudo investigou a relação entre função endotelial e oscilações periódicas da PA em sujeitos jovens e meia-idade/idosos saudáveis. O grupo meia-idade/idosos apresentou função endotelial reduzida e VPA elevada. Além disso, o aumento nas oscilações da PA sistólica, principalmente em altas frequências, está associado com disfunção endotelial em meia-idade/idosos normotensos e saudáveis. Até o momento, esse é o primeiro estudo que mostrou relação entre essas duas variáveis em humanos. Os presentes resultados são muito importantes, já que sujeitos meia-idade/idosos, considerados até então saudáveis, apresentaram outros fatores de risco para DCVs (disfunção endotelial, aumento de marcadores sistêmicos de estresse oxidativo, aumento da VPA e redução da VFC) os quais normalmente

não são investigados na prática clínica.

Está bem estabelecido na literatura que o processo de envelhecimento causa reduções na VFC (Gautschy et al., 1986; Pagani et al., 1986; Lipsitz et al., 1990; Jensen-Urstad et al., 1997; Semrád et al., 1998; Ribeiro et al., 2001; Catai et al., 2002; Melo et al., 2005; Neves et al., 2007), sensibilidade barorreflexa (Jones et al., 2003; Monahan, 2007), função endotelial (Celermajer et al., 1994; Eskurza et al., 2004 e 2005; Gates et al., 2007), e aumento na VPA (Veerman et al., 1994, Laitinen et al., 1999, Singh et al., 2006). Sendo assim, modificações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular fazem com que o envelhecimento seja considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DCVs (Lakatta & Levy, 2003a e 2003b).

Em relação à VFC, existem evidências que a modulação de ambos os ramos do sistema nervoso autonômico se modificam com o envelhecimento, sendo a taxa de declínio maior para a modulação parassimpática (Semrád et al., 1998). Com isso, é possível observar um maior balanço simpato-vagal em idosos quando comparados a indivíduos jovens (Melo et al., 2005). No presente estudo, o grupo meia-idade/idoso apresentou menor VFC e predomínio da modulação simpática, a qual pôde ser comprovada pelos maiores valores da razão BF/AF e norepinefrina circulantes. Além disso, tanto o índice representativo da modulação simpática (BF_{log}) como os índices da modulação vagal ($rMSSD_{log}$ e $AF_{log_{iRR}}$) se mostraram reduzidos neste grupo. Entretanto, como sugerido pela literatura, a taxa de declínio parece ser maior para a modulação vagal, pois as bandas de $AF_{log_{iRR}}$ e $BF_{log_{iRR}}$ se mostram reduzidas em 29 e 19%, respectivamente, no grupo meia-idade/idosos em relação ao grupo jovem.

Embora avaliar a VFC não esteja entre os objetivos do presente estudo, a mesma foi feita com o intuito de reafirmar os efeitos do envelhecimento sobre o controle autonômico da FC e, ainda, observar se a modulação vagal cardíaca possui alguma influência, mesmo que indireta, sobre a função endotelial. Como recentemente estudos têm sugerido que o nervo vago também tem papel anti-inflamatório (Gallowitsch-Puerta & Pavlov, 2007), é possível que a

redução da sua modulação contribua para a inflamação crônica associada com o envelhecimento (Vasto et al., 2007) e, indiretamente, para disfunção endotelial (Kaperonis et al., 2006) nos idosos, já que o aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos contribuem para redução da função endotelial (Landmesser et al., 2004). No presente estudo, os níveis plasmáticos da proteína C-reativa, considerada um marcador inflamatório sistêmico, não foram diferentes entre os grupos jovem e meia-idade/idoso, mesmo apesar da menor modulação parassimpática no grupo meia-idade/idoso. Além disso, o grupo com alta VPA sistólica e, também, baixa função endotelial (DMF) apresentou modulação vagal similar ao grupo com baixa VPA e função endotelial preservada. É possível que, no presente estudo, as reduções observadas na modulação parassimpática não tenham sido capazes de exercer influências sobre a função endotelial de sujeitos meia-idade/idoso saudáveis. Adicionalmente, estudos relacionando a modulação vagal com marcadores inflamatórios (proteína C-reativa) foram realizados em indivíduos com fatores de risco para DCV (Sloan et al., 2007) e em pacientes com doença da artéria coronária (Nolan et al., 2007). Sendo assim, a ausência de trabalhos avaliando estas duas variáveis em idosos, bem como, as características dos sujeitos aqui estudados, dificultam a interpretação dos nossos achados.

Similarmente a VFC, diversos estudos na literatura reportam um declínio da função endotelial com o avançar da idade em sujeitos saudáveis (Corretti et al., 1995; Celermajer et al. 1994; Taddei et al., 1995; Chauhan et al., 1996; DeSouza et al., 2000; Eskurza et al, 2004). Corretti et al. (1995) comparou a magnitude da dilatação da artéria braquial em resposta a hiperemia reativa de homens com idade inferior e superior a 40 anos. Esses autores observaram que os sujeitos jovens possuíam uma resposta vasodilatadora 70% maior comparativamente aos meia-idade/idosos. Resultados similares foram reportados por Taddei et al. (1995) os quais observaram uma forte correlação inversa entre a idade e a magnitude da vasodilatação da artéria braquial, induzida pela infusão de Ach; enquanto, Chauhan et al. (1996) notaram uma relação inversa significativa entre o avançar da idade e o aumento do fluxo

sanguíneo coronariano, durante a infusão intra-coronária do mesmo fármaco. Mais recentemente, dois trabalhos do grupo do Prof. Seals (DeSouza et al., 2000; Eskurza et al., 2005) mostraram que homens idosos apresentam menor VED, induzida por infusão de Ach e pela hiperemia reativa, respectivamente, que os controles jovens. No entanto, nenhuma alteração relacionada à VEI, induzida pela infusão de NPS, foi observada no grupo idoso para ambos os estudos. Os resultados aqui apresentados são concordantes com os estudos citados acima, já que o grupo meia-idade/idoso possuía menores valores de VED.

Em contra partida, a literatura sugere que a VPA aumenta com o avançar da idade (Veerman et al., 1994, Laitinen et al., 1999, Singh et al., 2006), sendo essa modificação independente do aumento da PA associada com o envelhecimento (Zito et al., 1991). Os mecanismos responsáveis pelo aumento da VPA em idosos não estão totalmente elucidados (Monahan, 2007). Entretanto, acredita-se que outras modificações associadas ao envelhecimento, como reduções na função barorreflexa (Jones et al., 2003; Monahan, 2007), aumento da modulação simpática (Seals et al., 1994; Seals & Dineno, 2004) e redução da complacência dos vasos (McVeigh et al., 1999; Seals, 2003), possam exercer influência sobre as flutuações da PA em idosos.

Como os mecanismos de controle cardiovascular possuem padrões específicos de atuação sobre a VPA, estes podem ser avaliados por meio da análise espectral (Stauss, 2007). De forma geral, as flutuações da VPA causadas pela modulação simpática do tônus vascular (Stauss, 2007) e, bem como, a atividade barorreflexa (Sleight et al., 1995), possuem a mesma frequência de atuação e estão concentradas na banda de BF. Por outro, a literatura tem sugerido que o NO, produzido pelo endotélio em resposta as alterações do fluxo sanguíneo (“shear stress”), possa ter um papel importante em controlar as flutuações da PA em altas frequências, ou seja, na banda dependente da respiração (Stauss, 2000).

Diferente da VFC, ainda não existe consenso na literatura sobre os efeitos do envelhecimento em cada banda de frequência da VPA. Alguns estudos observaram que, para a

PAS, sujeitos idosos apresentam redução da banda de BF_{PAS} e elevação da banda de AF_{PAS} (Veerman et al., 1994; Laitinen et al., 1999, Singh et al., 2006). Baseando-se somente na banda de BF_{PAS} , esses autores sugerem redução da função barorreflexa, já que seria improvável observar redução da modulação simpática com o envelhecimento (Veerman et al., 1994). Os presentes resultados concordam, em parte, com os estudos citados anteriormente, já que foram observados maiores valores da banda de AF_{PAS} nos indivíduos meia-idade/idosos quando comparados aos jovens. Por outro lado, o grupo meia-idade/idoso também apresentou maiores valores de BF_{PAS} o que, de certa forma, é também concordante com os valores elevados de norepinefrina circulantes nesse grupo. Entretanto, é importante ressaltar que, tanto no estudo de Veerman et al. (1994) e Laitinen et al. (1999), os idosos estudados possuíam valores superiores e significantes de PAS comparativamente aos jovens. Sendo assim, os maiores valores de PAS nos idosos podem ter gerado um “*feedback*” negativo para o sistema barorreflexo, causando redução da atividade simpática sobre os vasos e, conseqüentemente, redução da banda de BF_{PAS} (Lanfranchi & Somers, 2002).

Considerando que as oscilações da PA, até então identificadas e controladas pelos mecanismos barorreflexos (Monahan, 2007), possam ser transmitidas pelo sistema arterial de sujeitos idosos, é possível que essas variações reflitam diretamente na produção e liberação de fatores humorais pelo endotélio vascular. Os efeitos diretos da VPA sobre as células do endotélio vascular foram avaliados por estudos “*in vitro*”, os quais observaram ativação de mecanismos pró-oxidativos (De Keulnaer et al., 1998) e pró-inflamatórios (Chappell et al., 1998) em resposta a padrões oscilatórios de fluxo. Como o aumento do estresse oxidativo e de fatores inflamatórios estão diretamente associados à disfunção endotelial (Ungvari et al., 2004; Kaperonis et al., 2006) e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de aterosclerose (Lakatta e Levy, 2003a), é provável que fatores relacionados ao endotélio vascular estejam entre os mecanismos por trás da relação entre VPA aumentada e risco cardiovascular.

Eto et al. (2003) avaliou os efeitos da VPA sobre a função endotelial de ratos com

desnervação sino-aórtica, já que os mesmos apresentam marcado aumento da VPA sem modificações nos valores médios de PA. Os autores observaram redução da VED em aortas isoladas do grupo experimental, enquanto que a VEI se mostrou preservada. Além disso, para o grupo desnervado, foi também constatado redução da produção de NO induzida pela acetilcolina e, ainda, aumento da formação de neo-íntima após lesão induzida por balão, sugerindo que a VPA aumentada pode contribuir para aterogênese. No presente estudo, o grupo meia-idade/idoso com alta VPA apresentou VED reduzida e VEI preservada quando comparados ao grupo com baixa VPA. Adicionalmente, a VED mostrou correlação inversa com a banda de AF_{PAS} e positiva com a razão BF_{PAS}/AF_{PAS} , confirmando a relação entre a VPA elevada e função endotelial rebaixada. Embora a produção de NO não tenha sido avaliada diretamente, foi possível observar, por meio da pletismografia de oclusão venosa, uma menor resposta vascular periférica a infusão de L-NMMA (i.e., bloqueador da enzima responsável pela conversão de L-arginina em NO) no grupo com baixa VPA. Esses resultados mostram que o grupo com baixa VPA possui, de certa forma, maior biodisponibilidade de NO quando comparado ao grupo com alta VPA.

6.6. Conclusão:

Os resultados indicam que o envelhecimento causa redução da função endotelial e aumento da VPA. Além disso, sujeitos meia-idade/idosos com alta VPA apresentam DMF reduzida quando comparados aos seus pares com baixa VPA. Portanto, sujeitos meia-idade/idosos, considerados até então saudáveis, podem apresentar outros fatores de risco cardiovasculares normalmente não identificados na prática clínica.

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

7. Conclusões e Perspectivas Futuras.

Com base nos resultados obtidos nos três estudos, pôde-se chegar às seguintes conclusões:

- O envelhecimento causa reduções na VFC, função endotelial e aumento da VPA de sujeitos saudáveis e sedentários. Entretanto, a atividade física aeróbia de longa duração é capaz de atenuar os efeitos do avançar da idade sobre o controle autonômico da FC. Portanto, esse tipo de exercício pode ser recomendado como uma importante terapia não-farmacológica e cardioprotetora, principalmente, no que diz respeito ao controle autonômico cardíaco.
- O treinamento de força excêntrica, por sua vez, foi capaz de aumentar a força muscular e reduzir a PA sistólica de idosos saudáveis. Entretanto, o mesmo causou um desbalanço simpato-vagal, em direção a predominância simpática, o qual foi produzido por mecanismos desconhecidos. Assim, esses achados levam-nos a reconsiderar qual é a prescrição ideal do treinamento resistido para sujeitos idosos, já que, o treinamento de força excêntrica na intensidade aplicada produziu efeitos desfavoráveis sobre a VFC, uma importante variável indicativa da saúde cardíaca.
- O aumento da VPA mostrou ter correlação negativa com a função endotelial de sujeitos meia-idade/idosos. Até o momento, o presente trabalho foi o primeiro a estabelecer essa importante relação em seres humanos. Embora não tenha sido possível esclarecer uma relação de causa e efeito entre a VPA e a função endotelial, foi observado que as oscilações de altas freqüências da PAS parecem ter estreita ligação com a biodisponibilidade de NO. Assim, os presentes resultados podem servir de base para futuros estudos, principalmente, aqueles que visem elucidar os mecanismos envolvidos na relação entre VPA e risco cardiovascular.

Quanto às perspectivas futuras, estudos devem ser realizados com o objetivo de avaliar os efeitos de outros protocolos de treinamento de força, ou seja, com diferentes

intensidades de treinamento e diferentes tipos de contração muscular, sobre o sistema cardiovascular de idosos. Além disso, seria também interessante investigar os efeitos conjuntos do treinamento aeróbio e resistido sobre o controle autonômico da FC.

Em relação à interação da VPA e endotélio vascular, estudos envolvendo análises mais específicas, como, por exemplo, expressão protéica e gênica de substâncias pró-inflamatórias e pró-oxidantes, seriam interessantes para esclarecer os efeitos das oscilações da PA sobre o endotélio vascular. Além disso, a investigação de mecanismos moleculares e celulares, envolvidos no processo de envelhecimento e nas alterações do “*shear stress*”, poderia contribuir para o melhor entendimento da tríade: VPA, disfunção endotelial e risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramson JL, Lewis C, Murrah NV, Anderson GT, Vaccarino V. Relation of c-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha to ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2006;98:649-652.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213:220-222.

Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Failure Rev.* 2003;8:71-86.

Bertovic D, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 1999;33:1385-91.

Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:164-71.

Blackwell KA, Sorenson JP, Richardson DM, Smith LA, Suda O, Nath K, et al. Mechanisms of aging-induced impairment of endothelium-dependent relaxation: role of tetrahydrobiopterin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H2448-2453.

Blair SN, Khol HW, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a perspective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989;262:2395-2401.

Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2006;113:2642-2650.

Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res.* 2005;66:286-294.

Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Internal Med.* 1999;245:315-327.

Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:601-605.

Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-313.

Byrne EA, Fleg JL, Vaitkevicius PV, Wright J, Porges SW. Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability. *J Appl Physiol*. 1996;81:743-750.

Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-844.

Castellano M, Rizzoni D, Beschi M, Muiesan ML, Porteri E, Bettoni G. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations.

Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:741-752.

Celermajer D, Sorensen K, Spiegelhalter D, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield J. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:471-476.

Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res*. 1998;82:532-539.

Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1796-1804.

Chowienzyk PJ, Cockerott JR, Ritter JM. Differential inhibition by N(G)-monomethyl-L-arginine of vasodilator effects of acetylcholine and methacholine in human forearm vasculature. *Br J Pharmacol*. 1993;110:736-738.

Cooke WH, Carter JR. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2003;93:719-725.

Cooper CB, Storer TW. Exercise testing & interpretation: a practical approach. Port Chester, NY, USA: Cambridge University Press, 2001.

Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. The effects of age and gender on brachial artery

endothelium dependent vasoactivity are stimulus dependent. *Clin Cardiol.* 1995;18:471-476.

Cosentino F, Luscher TF. Tetrahydrobiopterin and endothelial function. *Eur Heart J.* 1998;19:3-8.

De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griendling KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res.* 1998;82:1094-1101.

De Meersman RE. Heart rate variability and aerobic fitness. *Am Heart J.* 1993;125:726–31.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115:1285-1295.

DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular endurance exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102:1351-1357.

Dietrich DF, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy JC, Tschopp JM, Roche F, et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SPALDIA study. *Europace.* 2006;8:521-529.

Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, et al. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H528-H534.

Eller NH. Total power and high frequency components of heart rate variability and risk factors for atherosclerosis. *Auton Neurosci* 2007;131:123–30.

Eskurza I, Kahn ZD, Seals DR. Xanthine oxidase does not contribute to impaired peripheral conduit artery endothelium-dependent dilatation with ageing. *J Physiol.* 2006;571:661-668.

Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol.* 2004;556:315-324.

Eskurza I, Myerburgh LA, Kahn ZD, Seals DR. Tetrahydrobiopterin augments endothelium-dependent dilatation in sedentary but not in habitually exercising older adults. *J Physiol.* 2005;568:1057-1065.

Eskurza I, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Pharmacologic versus flow-mediated assessments of peripheral vascular endothelial vasodilatory function in humans. *Am J Cardiol.* 2001;88:1067-1069.

Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertension Res.* 2005;28:1-7.

Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res.* 2003;26:991-998.

Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:853-856.

Fatouros IG, Taxildaris K, Tokmakidis SP. The effect of strength training, cardiovascular training and their combination on flexibility of inactive older adults. *Int J Sports Med.* 2002;23:112-19.

Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, Capodaglio P, Van Hoecke J, Narici MV. Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in old age. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:69-78.

Fleg JL, Gerstblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT Jr, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation.* 1990;81:428-436,

Forte R, Vito G, Figura F. Effects of dynamic resistance training on heart rate variability in healthy older women. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:85-9.

Franzoni F, Galetta F, Morizzo C, Lubrano V, Palombo C, Santoro G, et al. Effects of age and physical fitness on microcirculatory function. *Clin Sci.* 2004;106:329-335.

Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, Plantita Y, Lubrano V, Huang Y, et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertension.* 2005;18:510-516.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol.* 1988;64:1038-44.

Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sci.* 2007;80:2325-2329.

Gates PE, Boucher ML, Silver AE, Monahan KD, Seals DR. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. *J Appl Physiol*. 2007;102:63–71.

Gautschy B, Weidmann P, Gnädinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klinische Wochenschrift*. 1986;64:499-505.

Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci*. 2007;113:157-170,

Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Int Med*. 2006;259:351-363.

Hartikainen JEK, Tahvanainen KUO, Kuusela TA. Short-term measurement of heart rate variability. In: Malik M (Editor), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1998; 149-176.

Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994;267:33-40.

Heitzer T, Krohn K, Albers S, and Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43:1435-1438.

Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241:H620-H629.

Horstmann T, Mayer F, Fischer J, Maschmann J, Röcker K, Dickhuth HH. The cardiocirculatory reaction to isokinetic exercises in dependence on the form of exercise and age. *Int J Sports Med*. 1994;15:50-55.

Hortobágyi T, DeVita P. Favorable neuromuscular and cardiovascular responses to seven days of exercise with an eccentric overload in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B401–B410.

Jensen-Urstad K, Reichard P, Jensen-Urstad M. Decreased heart rate variability in patients with type I diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J Intern Med*. 1999;245:57-61.

Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand*. 1997;160:235-241.

Jones PP, Christou DD, Jordan J, Seals DR. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. *Circulation*. 2003;107:1770-1774.

Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31:386-393.

Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975;39:801-805.

Katusic ZS. Vascular endothelial dysfunction: does tetrahydrobiopterin play a role? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H981-H986.

Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35:838-843.

Keselbrenner L, Akselrod S. Autonomic responses to blockades and provocations. In: MALIK, M. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1998, 423p.

Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000;36:901-906.

Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:364-380.

Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;276:H1245-H1252.

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003a;107:139-146.

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease *Circulation*. 2003b;107:346-54.

Landmesser U, Horning B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109:27-33.

- Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R815-R826.
- LaStayo PC, Ewy GA, Pierotti DD, Johns RK, Lindstedt S. The positive effects of negative work: increased muscle strength and decreased fall risk in a frail elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:419–24.
- Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. Influence of age and moderate- intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. *Can J Appl Physiol*. 2003;28:446-461.
- Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen K, Abrass IB, Schwartz RS, et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young older men. *Am J Cardiol* 1998;82:1236-1241.
- Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation*. 1990;81:1803-1810.
- MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1985;58:785-790.
- Madden KM, Levy WC, Stratton JR. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. *Clin Invest Med*. 2006;29:20-28.
- Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, Kamioka M. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. *Br J Sports Med*. 2006;40:867–869.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population. *Hypertension*. 2007;49:1265-1270.
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983;53:96-104.
- Martinka P, Fielitz J, Patzak A, Regitz-Zagrosek V, Persson PB, Stauss HM. Mechanism of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R767-776.

Mazzeo RS, Cavanagh P, Evans WJ, Fiatarone M, Hagberg J, McAuley E, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:992-1008.

McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, et al. A 30-year follow-up of the Dallas bed rest and training study. II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation.* 2001;104:1358-66.

McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension.* 1999;33:1392-1398.

Melanson EL. Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1894-1901.

Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:1331-1338.

Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation.* 2004;110:2858-2863.

Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:R3-R12.

Nafz B, Just A, Stauss HM, Wagner CD, Ehmke H, Kirchheim HR, et al. Blood-pressure variability is buffered by nitric oxide. *J Auton Nerv Syst.* 1996;57:181-183.

Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;272:H632-H637.

Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1998;98:1504-1509.

Nelson ME, Rejeski J, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1094-1105.

Neves VFC, Silva de Sá MF, Gallo Jr L., Catai AM, Martins LEB, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:491-499.

Nolan RP, Reid GJ, Seidelin PH, Lau HK. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. *Clin Sci.* 2007;112:449-456.

O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Brit Heart J.* 1986;55:348-354.

O'Leary DH, Polack JF, Kronmal RA, Manolio T, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22,

Overend TJ, Versteegh TH, Thompson E, Birmingham TB, Vandervoort AA. Cardiovascular stress associated with concentric and eccentric isokinetic exercise in young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:177-182.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178-193.

Perini R, Milesi S, Fisher NM, Pendergast DR, Veicsteinas A. Heart rate variability during dynamic exercise in elderly males and females. *Eur J Appl Physiol.*, 2000;82:8-15.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure in humans: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. *Hypertension.* 2005;45:142-161.

Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Mancini M, Cucurullo F et al. Blood pressure variability and prognosis in uncomplicated mild hypertension. *Am Heart J.* 2005;149:934-938.

Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription. *Circulation.* 2000;101:828-833.

Pratley R, Nicklas B, Rubin M, Miller J, Smith A, Smith M., et al. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65 yrs-old men. *J Appl Physiol.* 1994;76:133-137.

Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;586:357-369.

Raastad T, Glomsheller T, Bjoro T, Hallén J. Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training. *Eur J Appl Physiol*. 2001;84:54-63.

Ray CA, Carrasco DI. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H245-H249.

Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães VRFS, Papa V, Catai AM, et al. Heart rate variability at resting conditions in postmenopausal and young woman. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:871-877.

Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol*. 2000; 88:761-766.

Rywik TM, Blackman MR, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink RC, Cottrell EH, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol*. 1999;87:2136-2142.

Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:1536-1541.

Santos MDB, Sakabe DI, Marães VRFS, Oliveira L, Moraes FR, Takahashi ACM, et al. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia idade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;13:15-26.

Scout AS, Eberhard A, Ofir D, Benchetrit G, Dinh TP, Calabrese P, et al. Enhanced cardiac vagal efferent activity does not explain training-induced bradycardia. *Autonomic Neurosci: Basic Clin*. 2004;112:60-68.

Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual Exercise and Arterial Aging. *J Appl Physiol*. 2008 (*in press*).

Seals DR, Dinunno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H1895-H1905.

Seals DR, Taylor AJ, Ng AV, Esler MD. Exercise and aging: autonomic control of the circulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:568-576.

- Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exer Sport Sci Rev.* 2003;31:68-72.
- Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension.* 2002;39:710-714.
- Semrád B, Fiser B, Honzíkóvá N. Ageing and cardiac autonomic status. In: Malik M (Editor), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London; 1998. p. 285-300.
- Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987;253: H874-H877.
- Silva E, Catai AM, Trevelin LC, Guimaraes JO, Silva Junior LP, Silva LMP, et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise [abstract]. *Phys Med Biol.* 1994;33:409-409.
- Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol Med Sci.* 1988;43:21-24.
- Singh D, Vinod K, Saxena SC, Deepak KK. Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variation in healthy subjects. *J Med Eng Technol.* 2006;30:145-150.
- Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci.* 1995;88:103-109.
- Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med.* 2007;13:178-184.
- Smith, S.A. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropath: diagnostic value of an age-related normal range. *Brit Med J.* 1982;285:1599-1601.
- Sosa SC, Camarena RG, Ramos RR, Bañuelos VM, Leehan JA. The effects of body position, controlled breathing and exercise on the heart rate variability parameters in healthy subjects. *Arch Inst Cardiol Med.* 1999;69:511-525.
- Stauss HM, Gödecke A, Mrowka R, Schrader J, Persson PB. Enhanced blood pressure variability in eNOS knockout mice. *Hypertension.* 1999;33:1359-1363.

Stauss HM, Persson PB. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations. *News Physiol Sci*. 2000;15:229-223,

Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharm Physiol*. 2007;34:362-368.

Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J*. 1999;138:567-576.

Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, Erkelens W, Wever R, Koomans H, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1997;99:41-46.

Symons TB, Vandervoort AA, Rice CL, Overend TJ, Marsh GD. Effects of maximal isometric and isokinetic resistance training on strength and functional mobility in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:777-781.

Taddei S, Galetta F, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000;101:2896-2901.

Taddei S, Virdis A, Mattei P, Chiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995;91:1981-1987.

Task Force of the European Society of Cardiology of the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.

Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50:325-332.

Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley R. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:251-256.

Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, Seidel H, Eckberg DL. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2804-H2814.

Tonner PH, Kampen J, Scholz J. Pathophysiological changes in the elderly. *Best Pract Res*

Clin Anaest. 2003;17:163-177.

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation.* 1996;94:2850-2855.

Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in elderly cohort: the Frammingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90:878-883,

Tuomainen P, Penhkurinen K, Kettunen R, Rauramaa R. Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: The DNASCO study. *Life Sci.* 2005;77:2723-2734.

Ungvari Z, Csiszar A, Kaley G. Vascular inflammation in aging. *Herz.* 2004;29:733-740.

Uusitalo ALT, Laitinen T, Väisänen SB, Länsimies E, Rauramaa R. Physical training and heart rate and blood pressure variability: a 5-yr randomized trial. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1821-H1826.

Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med.* 2000;192:1731-1744.

Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Develop.* 2007;128:83-91.

Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, Van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension.* 1994;24:120-130.

Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:631-646.

Wolf PA, Lewis A. Conner Lecture: contributions of epidemiology to prevention of stroke. *Circulation.* 1993;88:2471-24783.

Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia. Why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest.* 2004;125: 683-690.

Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media

thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-512.

Zito M, Parati G, Omboni S, Cervone C, Ulian L, D'Aviero M, et al. Effect of ageing on blood pressure variability. *J Hypertens Suppl*. 1991;9:S328-329.

ANEXO A
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
 Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676
 Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110
 Fax: (016) 3361.3176
 CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil
propg@power.ufscar.br - www.propg.ufscar.br

CAAE 0122.0.135.000-06

Título do Projeto: Efeitos do Envelhecimento e do Treinamento de Força Excêntrica na Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca e nas Respostas da Eletromiografia de Superfície, Frequência Cardíaca e Torque durante Exercício Isométrico e Isocimétrico de Flexão e Extensão d

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Ruth Caldeira de Melo,

Parecer Nº 218/2006

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: A proposta de estudo apresentada atende às exigências éticas e científicas fundamentais previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 28 de agosto de 2006.


 Profa. Dra. Márcia Niituma Ogata
 Coordenadora do CEP/UFSCar

APÊNDICE A
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “Efeitos do Envelhecimento e do Treinamento de Força Excêntrica na Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca e nas Respostas da Eletromiografia de Superfície, Frequência Cardíaca e Torque durante Exercício Isométrico e Isocinético de Flexão e Extensão de Joelho em Homens Saudáveis”

Responsáveis:

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai.

Orientanda: Ruth Caldeira de Melo

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____, voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

A pesquisa tem por finalidade avaliar os efeitos do envelhecimento sobre o sistema músculo-esquelético e cardiorrespiratório de homens saudáveis (20-30 e 60-70 anos) e, ainda, avaliar os efeitos do treinamento de força sobre o sistema músculo-esquelético e cardiorrespiratório em homens saudáveis com idade entre 60 e 70 anos.

Antes do início dos testes em questão, serei submetido a uma avaliação clínica constando de anamnese (entrevista), exames físicos (avaliação do peso, altura, PA, frequência cardíaca, postura e músculo-esquelético), e laboratoriais (exame de sangue), eletrocardiograma em repouso nas posições supina (deitado de barriga pra cima) e sentada, bem como a um teste de esforço físico dinâmico contínuo e progressivo (teste de bicicleta realizado por um Cardiologista). O objetivo de tal avaliação é detectar qualquer manifestação clínica de intolerância ao esforço que contra-indique minha participação na pesquisa.

Após a avaliação clínica, me submeterei a uma série de testes funcionais não invasivos (ou seja, não serão usados medicamentos e agulhas para perfurar veias ou qualquer outra parte do corpo) no referido Laboratório, antes (para aqueles com idade entre 20-30 e 60-70 anos) e após um período de treinamento de força (somente para aqueles com idade entre 60-70 anos).

A partir dos dados coletados será elaborado um protocolo de treinamento de força o qual será realizado no dinamômetro isocinético (equipamento especial para avaliar a força dos músculos), o qual será realizado duas vezes por semana, durante uma hora/sessão, no período de 3 meses.

Antes do início dos testes e do treinamento, serei instruído sobre os sinais e sintomas que devem me alertar a parar a seqüência destes. Durante a realização dos mesmos, serei observado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do esforço exigido. Durante o período de treinamento também serei acompanhado por uma equipe de fisioterapeutas aptos na montagem e aplicação de um programa de tratamento fisioterapêutico.

Os benefícios que terei com tais procedimentos, incluem a verificação de possíveis alterações eletrocardiográficas associadas com a análise dos exames laboratoriais, observando assim, clinicamente minha situação física. Além disso, terei uma melhora no padrão e qualidade de vida, a partir do início do período de treinamento físico e na regularidade e manutenção deste (no caso dos homens entre 60-70 anos).

As informações obtidas durante as avaliações e os exames laboratoriais serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha expressa autorização por escrito. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando minha privacidade.

Tenho a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a me fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a minha vontade em continuar participando da pesquisa.

Durante qualquer período poderei deixar de participar da pesquisa se assim for meu desejo, sem que isso traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo à minha relação com os pesquisadores e com a instituição, nem à continuidade do meu tratamento.

Os pesquisadores me informaram que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, cujo endereço e telefone estão apresentados neste termo.

Receberei uma cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que eu li, entendi e concordo inteiramente com as informações que me foram apresentadas. Dessa maneira, manifesto livremente a minha vontade em participar deste projeto de pesquisa.

São Carlos, ____ de _____ de 200_.

Assinatura do voluntário

Responsáveis:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai

Orientadora

Ruth Caldeira de Melo

Orientanda

COMISSÃO DE ÉTICA DA UFSCar.

Telefone: (16) 3351- 8109

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCar

Via Washington Luiz, km 235. São Carlos – SP. CEP 13565-905.

Telefone do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – NUPEF: (16) 3351-8705.

e-mails: mcatai@power.ufscar.br e rutmelo@yahoo.com.br

Human Aging, Exercise, and Endothelium-Dependent Vasodilation: Translational Physiology

PARTICIPANT INFORMED CONSENT FORM

Please read the following material that explains this research study. Signing this form will indicate that you have been informed about the study and that you want to participate. We want you to understand what you are being asked to do and what risks and benefits—if any—are associated with the study. This should help you decide whether or not you want to participate in the study.

You are being asked to take part in a research project conducted by Dr. Gary L. Pierce, a postdoctoral research fellow, and Dr. Douglas R Seals, a faculty member in the University of Colorado at Boulder's Department of Integrative Physiology, 354 UCB, Boulder, CO 80309-0354. Dr. Gary L. Pierce can be reached at (303) 735-5528 and Dr. Seals at (303) 492-5305.

Project Description:

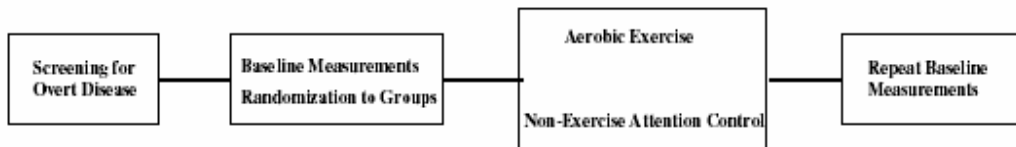
Advancing age is associated with decreases in the ability of your artery to dilate (i.e., increase in size) in response to increases in blood flow. This is called "arterial dysfunction" and it is associated with risks for future cardiovascular disease, such as, high blood pressure. Regular exercise can improve arterial function and thus increase your health. Therefore, the main purpose of this project is to determine the effect of moderate regular physical activity in restoring the age-related decline in arterial function and to find out the mechanisms involved.

This project consists in two separate studies. However, you will *only* participate in *one* study. In the first study, we aimed to determine the role of oxidative stress in the exercise-induced improvement in arterial function. Oxidative stress is the exposure of your body's cells to molecules that are generated continuously in your body as a function of normal metabolism. Oxidative stress can breakdown nitric oxide, a local factor made by your arteries. This factor is essential for your arteries to increase in size, and therefore, to maintain your normal arterial function. In this study, we will measure your arterial function during infusion of experimental drugs before and after 3 months of exercise intervention or attention-control (i.e., non-exercise group).

In the second study, we aimed to determine the role of tetrahydrobiopterin (BH4) in the exercise-induced improvement in arterial function. BH4 is a factor made by your arteries and

it is essential to make nitric oxide. Therefore, if you have less BH4, you will also have less nitric oxide, and therefore smaller arterial function. In this study, we will measure your arterial function during infusion of experimental drugs before and after 3 months of exercise intervention or attention-control.

Note that both studies have the same structure (see figure below) and that the only difference between study I and II are the experimental drugs to be infused (see under measures).



Both studies consist of an initial set of preliminary tests (i.e., 3 screening visits) aimed at establishing your general health status and overall eligibility to participate. We plan to study middle age and older (age 55-75 years old) sedentary (i.e., no regular physical activity in the last two years) healthy men and women (post-menopausal). If you are found to have overt (unknown) cardiovascular disease, smoke, take medications, are at elevated risk of cardiovascular disease (such as having high cholesterol or blood pressure), have high plasma glucose, or are overweight you may not be able to take part in the study. If you are determined to be eligible, you will be asked to participate in the testing procedures (i.e., experimental procedures) described below.

A total of 96 participants will be invited to participate. Participation is entirely your choice. In both studies, after completing the initial testing procedures (i.e., baseline measurement: 2 visits), you will be randomly assigned to the exercise or attention control group. Then, after the 3-month period of exercise or attention control (i.e., non-exercise group), the same baseline measurements will be repeated. If you are assigned to the exercise group, you will undergo a full orientation to all exercisetraining procedures by laboratory staff and GCRC staff exercise physiologists. Then, you will exercise on your own. You will be asked to walk daily for 40-45 minutes at a moderate intensity (70-75% of your maximal heart rate). As your exercise tolerance improves, you might have to walk briskly or walk-jog to maintain the required intensity. You will be wearing a heart rate monitor to check your heart rate and you will need to record your exercise activity every day. Finally, you will be asked to meet with the GCRC physiologist every two weeks to be weighed, download your heart rate monitor, have your exercise log reviewed, and discuss any change in diet or other problems with the GCRC staff.

If you are assigned to the attention control, after completing the study you will be eligible to participate in an informal exercise program, similar to that performed by the exercise intervention subjects. You will also be required to meet with GCRC staff every two weeks to have your body weight assessed and to ensure that no changes are occurring in your diet or physical activity behavior.

Procedures:

If you agree to take part in this study, for each session, you will come to the Wardenburg Health Center General Clinical Research Center (Boulder campus) around 7 to 9 o'clock in the morning.

If you agree to take part in this study, you will be asked to undergo the following procedures:

Screening Procedures (preliminary tests)(Sessions 1,2, and 3).

Session 1 (2 hours)

- 12-hour fast
 - You will be asked not to eat any food, except for water, for 12 hours before this session.
- Physical examination
 - A physician will give you a physical.
- Medical history
 - A physician or a nurse will ask you about any medical problems you have currently or have had in the past.
- Blood draw
 - A nurse will collect some blood from a vein in your arm. This is the same way in which your physician takes a blood sample. 1-2 tablespoons will be drawn.
- Blood pressure
 - Your blood pressure will be measured as it is done in your doctor's office.
- Body composition
 - The portion of your body that is muscle and fat will be determined using a machine that scans your body from head to toe as you lay on a padded table.
- Dietary Analysis
 - You will be instructed to record what you eat for 3 days. The dietician will show and teach you how to perform the "3 Days Food Diary".

- Physical activity questionnaire
 - You will be questioned as to the activities you usually perform during the day.
- Brachial-Ankle Index
 - This measure is to screen for peripheral artery disease (i.e., a disease characterized by leg pain while walking). It looks at the blood pressure in your arm and the blood pressure in your ankle and compares them to come up with a ratio. The blood pressure in your leg should be similar to the one in your arm. If the ratio is <0.9 , this is suggestive of peripheral vascular disease.
- 24-hour urine collection
 - You will be given a container to collect your urine for 24-h. The nurse will explain all the details to you.

Session 2 (1 hour)

- 4-hour fast
 - You will be asked not to eat any food, except for water, for 4 hours before this session.
- You will return your urine collection jug.
- Graded exercise test
 - You will walk on an electric treadmill while a physician watches the way in which your heart and blood pressure respond to the exercise. Both the speed and the incline of the treadmill will increase during the test. The exercise will become harder and harder as time passes. By the end of this test you will be very tired. This test is frequently called “stress test”.

Session 3 (1hour)

- 4-hour fast
 - You will be asked not to eat any food, except for water, for 4 hours before this session.
- Maximal exercise test (i.e., maximal aerobic capacity= $\dot{V}O_2\text{max}$)
 - You will walk briskly or walk-jog on a treadmill at a comfortable pace. You will be wearing nose clips. Every 2 minutes it will become harder and harder because the treadmill will increase in grade (become steeper). This will continue until you are very tired and cannot exercise any longer. During this test you will wear a

mouthpiece that allows us to measure the amount of oxygen your body is using. This test helps us determine how “in shape” you are.

Session 4 (1 hour) (group assignment)

- You will be told whether you have been assigned to the exercise group or to the attention control group
- If you are in the exercise group, you will undergo a full orientation to all exercise-training procedures by laboratory staff and GCRC staff exercise physiologists
- If you are in the attention control group, you will also meet with laboratory staff.

Experimental Measurements (Baseline Measurements)

Session 5 (2 hours)

- 12-hour fast
 - You will be asked not to eat any food, except for water, for 12 hours before this session.
- Blood pressure
 - Your blood pressure will be measured as it is done in your doctor’s office.
- Intravenous Catheter
 - A GCRC nurse or certified medical technician will place a small catheter in a vein in your arm for the infusion of vitamin C and other medications (discussed below) and to draw the blood samples to measure levels of vitamin C, oxidative stress, hormones and other circulating blood factors. This catheter will be left in for the duration of the procedure.
- Endothelial cell collection
 - After insertion of the catheter (18gauge), two very tiny (0.021 inch diameter) J-shaped wires will be placed inside the catheter and will be immediately pulled out to collect some of your endothelial cells (cells which line the inside of your blood vessels). The cells will be used to look at changes in the “expression” of several of your genes that help control the dilation (i.e., increases in size) of your blood vessels. The procedure will be performed by medically licensed professionals (Drs. and nurses).
- Arm Blood Vessel Ultrasound (arterial function)
 - We will use ultrasound (i.e., the test commonly used to determine the sex of an unborn baby) to measure the diameter of and blood flow in a large artery in your

arm. This will be done two times. First, a blood pressure cuff will be placed around your forearm and will be inflated up to 250 mmHg of pressure (this cuff will feel very tight) for 5 minutes. Your artery will be imaged for 5 minutes after the release of the cuff pressure. Second, the artery in your arm will be imaged for 10 minutes after taking a nitroglycerine pill. This pill will cause your artery to increase in size for about 10 minutes.

Session 6 (5 hours)

- 12-hour fast
 - You will be asked not to eat any food, except for water, for 12 hours before this session.
- Blood pressure
 - Your blood pressure will be measured as it is done in your doctor's office.
- Intravenous Catheter
 - A GCRC nurse or certified medical technician will place a small catheter in a vein in your arm for the infusion of vitamin C and other medications (discussed below) and to draw the blood samples to measure levels of vitamin C, oxidative stress, hormones and other circulating blood factors. This catheter will be left in for the duration of the procedure.
- Intra-arterial catheter
 - After numbing the area with an anesthetic-lidocaine, an intra-arterial catheter will be placed at the side of your elbow by the GCRC physician to measure several chemicals in your blood and infuse the experimental drugs (see below for a detail description) and vitamin C. This catheter will remain in your arm for the entire session.
- Blood draws
 - A total of 9-10 tablespoons of blood will be drawn to measure local factors released from your vessels. These local factors affect the size of your arteries.
- Endothelial cell collection
 - After insertion of the catheter (18gauge), two very tiny (0.021 inch diameter) J-shaped wires will be placed inside the catheter and will be immediately pulled out to collect some of your endothelial cells (cells which line the inside of your blood vessels). The cells will be used to look at changes in the "expression" of several of your genes that help control the dilation (i.e., increases in size) of your blood

vessels. The procedure will be performed by medically licensed professionals (Drs. and nurses).

- Venous Occlusion Plethysmography (arterial function)
 - We will place a thin flexible rubber cuff around your forearm to measure changes in the volume of your forearm, which is a measure of the change in blood flow to your forearm. A small size blood pressure cuff will be inflated on your wrist. Additionally, a blood pressure cuff placed around your upper arm will be inflated and deflated periodically throughout the testing session. The volume of your forearm will be measured continuously while the upper cuff is inflated and deflated. If you part of Study I, these measurements will be taken while infusing acetylcholine (Ach) alone and with L-NMMA, vitamin C, and both L-NMMA and vitamin C. Measurements will also be taken during infusion of sodium nitroprusside. If you participate in Study II, these measurements will be taken while infusing Ach alone and with BH4, LNMMA, and both BH4 and vitamin C. In Study II, measurements will also be taken during infusion of sodium nitropusside. These procedures will enable us to examine the different biological systems that cause blood flow to the forearm to increase.
- Antioxidant measure
 - Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) is an antioxidant protein that your own body makes and that it is attached to your vessels. First, heparin (see under “associated risk” for a detail description) will be infused to detach ecSOD from your vessels and then blood draws will be performed to measure how much ecSOD has been detached from your vessels.

Sessions 7, 8, 9, 10, and 11 (ever other week meetings) (~30 min each visit)

- Regardless of your group assignment, you will meet with GCRC staff every 2 weeks.
 - If you are in the exercise group, you will meet with the GCRC physiologist to be weighed, download your heart rate monitor, have your exercise log reviewed, and discuss any change in diet or other problems with the GCRC staff (i.e., nurses, nutritionist, and GCRC physician if necessary).
 - If you are in the attention control group, you will meet with GCRC staff (i.e., nurses, nutritionist, and GCRC physician if necessary) to be weighted and discuss any change in diet or other problems you may have.

Experimental Measurements (Post intervention measures)

Session 12 (2 hours)

- Maximal aerobic capacity ($\dot{V}O_{2max}$)
- DEXA, Hip, Waist, and W/H
- 3-day diet record

Session 12 (Session 5 will be repeated in this session) (2 hours)

Session 13 (Session 6 will be repeated in this session) (6 hours)

	Screening Sessions	Experimental Sessions					
	Session 1-3	Session 4	Session 5*	Session 6*	Session 7-12	Session 13*	Session 14*
Study I	√	√	√	√	√	√	√
Study II	√	√	√	√	√	√	√

* If you participate in *Study I*, you will receive acetylcholine, L-NMMA, Vitamin C, sodium nitroprusside, lidocaine, and heparin in visits 6 and 13 and sublingual nitroglycerine in visits 5 and 12

*If you participate in *Study II*, you will receive acetylcholine, L-NMMA, Vitamin C, BH4, sodium nitroprusside, lidocaine, and heparin in visits 6 and 13 and sublingual nitroglycerine in visits 5 and 12.

A total of 21-22 ~ tablespoons of blood will be drawn for the entire study.

Participation will required that you come to the Boulder General Clinical Research Center (GCRC) to participate in this research 11 times. In addition, if you are in the exercise group, you will need to exercise on your own everyday for 40-45 minutes.

Boulder GCRC is located on the third floor of the Wardenburg Health Center on the University of Colorado at Boulder campus (119 UCB/ Boulder, CO 80309-0119).

96 participants will be invited to participate in this research study.

Risks and Discomforts:

There are some potential risks if you take part in this study. The risks associated with Study I and Study II are the same except for BH4, which will only be given to individuals participating in Study II. The risks associated with the experimental protocols include:

- **Maximal exercise testing ($\dot{V}O_{2max}$):** arrhythmia (i.e., irregular heart rhythm) (~10%); minimal risk of myocardial infarction (i.e., heart attack) (4 in 10,000); and death (1 in 10,000); small risk of syncope; acute and possibly post-test fatigue.
- **Moderate aerobic exercise:** muscle soreness; fatigue; minimal risk of myocardial infarction (i.e., heart attack) and sudden death (less than that associated with maximal exercise testing).
- **Intravenous and intra-arterial catheter:** risk associated with insertion of a needle into a vein and/or artery; local bleeding or small hematoma (~10% of cases); decreased blood flow to the forearm or hand due to a blood clot (~1 in 4000); infection or significant blood loss (< 1 in 1,000); permanent nerve damage secondary to arterial catheterization (extremely rare). Additionally, there is a risk that you may faint when inserting the catheter in your vein or artery or while having blood drawn. You will be asked if you have ever fainted before while giving blood or have a history of seizures.
- **Endothelial cell sampling (harvest):** the procedure by which the endothelial cells will be obtained for the measurements of protein expression is not believed to be associated with any additional risk beyond those associated with the placement of an intra-arterial catheter *per se*; however, because this is a relatively new procedure, the risks, if any, have not been established at this time.
- **Arm Blood Vessel Ultrasound (endothelial function; flow-mediated dilation):** While the cuff is inflated you will feel a “pins and needles” sensation in your hand. However, this sensation will go away as soon as the cuff is released.
- **DEXA (body composition):** a small amount of radiation exposure (0.02-0.05 mRem); no immediate short-term or long-term risk to adult humans from this radiation dose.
- **Medications:** with any medication used in testing, there is small risk of an allergic reaction. Reactions reported with the use of the specific medications proposed for use include:
 - **Lidocaine:** Lidocaine is an anesthetic used to numb the area before inserting the arterial catheter in your arm. Likely and expected effects include increased BP,

increased heart rate, dry mouth, and blurred vision. Rare reactions include hives, convulsions and shock.

- **L-NMMA:** L-NMMA stands for *L-NG*-monomethyl argenine and is an investigational research drug that blocks the increase in the size of your artery. Blood pressure could theoretically increase, but it is very unlikely with the small doses proposed and the local (forearm) arterial route of administration to be used.
- **Heparin:** Heparin is a drug usually used to thin the blood to prevent or treat clot formation. Potential side effects are: 1) possible prolonged clotting time and bleeding; 2) local irritation.
- **Sodium Nitroprusside:** Sodium nitroprusside increases the size of your arteries. Potential effects include decreased BP, increased heart rate and flushing; less likely, but possible reactions include light-headedness and fainting. However, given the small dose used in the current study, side effects are very unlikely.
- **Acetylcholine (Ach):** Ach increases the size of your arteries. Because the doses we use are very small, there should be little or no effect on the rest of the body. Blood pressure may decrease but it is very unlikely.
- **Ascorbic Acid (Vitamin C):** In this study, vitamin C, a potent antioxidant, will be used as tool to determine whether regular exercise increases your own antioxidant mechanisms. The possible side affect is irritation to the area local to the infusion.
- **BH4 (tetrahydrobiopterin):** BH4 is a chemical that your body makes naturally. It is an important substance that helps generate a chemical called nitric oxide and other essential factors. It is also given to neonates and children for the diagnosis and treatment of genetic diseases. BH4 infusion has no systemic effects in patients with type 2 diabetes or hypercholesterolemia, or in chronic smokers based on the literature; overall, there are no known adverse effects of BH4 infused at the proposed dose or any dose.

Benefits:

Being in this study will not improve your health beyond the beneficial effects of exercise. For undergoing the general study screening procedures you will receive some general health information. You will receive no other health benefit from participating in this research study.

Source of Funding:

This study has been recently funded by the National Institute of Health (AG013038).

This study is also supported by the GCRC, which is funded by the National Institutes of Health.

This study is being funded by a federal agency that requires that data be collected in a form that may be analyzed for differences between men and women and races or ethnic groups.

Cost to Participant:

There is no cost to you for participation in this study.

Subject Payment:

You will get paid a total of \$420 in the form of a check. There is no compensation for the screening session (i.e., sessions 1, 2, and 3) because you will be receiving medical information from all of the screening tests free of charge. If you choose to withdraw before you complete the study, you will be compensated based on the number of experimental sessions or weeks of the intervention you completed while participating in the study. The following chart will outline the prorated amounts you will receive for each visit or week of intervention:

Experimental Sessions:	Session 5: \$30
	Session 6: \$90
	Session 12: \$30
	Session 13: \$90

Injury and Compensation:

Under state law, the University of Colorado is not liable for any injury you might sustain while participating in this research. The University of Colorado is not able to offer financial compensation or to absorb the costs of medical treatment should you be injured as a result of taking part in this research.

Study Withdrawal:

You have the right to withdraw your consent or stop participating at any time. You have the right to refuse to answer any question(s) or participate in any procedure for any reason. If there are any new findings during the study that may affect whether you want to continue to take part, you will be told about them. The investigators reserve the right to withdraw you from the study for reasons that they deem necessary, or if you fail to comply with study procedures.

Confidentiality:

We will make every effort to maintain the privacy of your data. Only members of the investigative team will have access to your files and tapes. Your files and videotapes will be stored for up to 10 years before being destroyed. The investigators will treat your identity with professional standards of confidentiality. Information from this study may be published in medical journals, but your identity will not be revealed.

Other than the research team, only regulatory agencies such as the Office of Human Research Protections, the University of Colorado Human Research Committee, FDA, and NIH may see your individual data as part of routine audits.

Invitation for Questions:

If you have questions about this study, you should ask the researcher before you sign this consent form.

If you have questions regarding your rights as a participant, any concerns regarding this project or any dissatisfaction with any aspect of this study, you may report them -- confidentially, if you wish -- to the Executive Secretary, Human Research Committee, 26 UCB, Regent Administrative Center 308, University of Colorado at Boulder, Boulder, CO 80309-0026 or by telephone to (303) 492-7401.

Authorization:

I have read this paper about the study or it was read to me. I know the possible risks and benefits. I know that being in this study is voluntary. I choose to be in this study. I know that I can withdraw at any time. I have received, on the date signed, a copy of this document containing 11 pages.

Name of Participant (printed) _____

Signature of Participant _____ Date _____.

(Also initial all previous pages of the consent form.)

For HRC Use Only

This consent form is approved for use from _____ to _____.

Executive Secretary, Human Research Committee

(Signature)

APÊNDICE B
Versão em Inglês do Estudo I

Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men

R.C. Melo¹, M.D.B. Santos¹,
E. Silva^{1,2}, R.J. Quitério¹,
M.A. Moreno², M.S. Reis²,
I.A. Verzola¹, L. Oliveira¹,
L.E.B. Martins³,
L. Gallo-Junior⁴
and A.M. Catai¹

¹Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP, Brasil

³Laboratório de Fisiologia do Exercício, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

⁴Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Abstract

Correspondence

A.M. Catai
Núcleo de Pesquisa em
Exercício Físico
Laboratório de Fisioterapia
Cardiovascular
Departamento de Fisioterapia, UFSCar
13565-905 São Carlos, SP
Brasil
Fax: +55-16-3351-2081
E-mail: mcatai@power.ufscar.br

Research supported by CAPES,
FAPESP, and CNPq
(No. 478799/2003-9).

Received May 10, 2004
Accepted April 14, 2005

! "#\$%&'()*+,-./0123456789:;<=>?@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 [\]^_`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 { | } ~ ¡ ¢ £ ¤ ¥ ¦ § ¨ © ª « ¬ ® ¯ ° ± ² ³ ´ µ ¶ · ¸ ¹ º » ¼ ½ ¾ ¿ À Á Â Ã Ä Å Æ Ç È É Ê Ë Ì Í Î Ï Ñ Ò Ó Ô Õ Ö × Ø Ù Ú Û Ü Ý Þ à á â ã ä å æ ç è é ê ë ì í î ï ð ñ ò ó ô õ ö ÷ ø ù ú û ü ý þ ÿ

Key words: Heart rate variability, Respiratory sinus arrhythmia, Autonomic nervous system, Aging process, Aerobic exercise

8 #*/\$/*#1*/,*K,2,4\$78 9 \ :\$"*(\$K##-
5 (#0\$* (\$*-\$) -3,-1*(,1#)\$') 2\$') \$*-2M#H\$'"#
,-%25#-6#H\$) %\$'"#5') -) 6 ,&\$-#/#1) 5 (\$4 ('#6
)-\$'"#H\$/'\$D:IB: "H\$+,-+\$.) &#(((\$/#056#(
'"#H\$ */*(46 . *'"#',&\$*&'1,4\$ -)\$'"#H\$/'\$-0
&)-(#Q5#-'2A-\$0#&/#* (#(\$'"#H\$8 9 \ \$,-0,&#(
7?@3E:IBN)/#) 1#/#\$,-&/#* (#0\$./#0) 6 ,-*-&#
)\$'"#H\$(46 . *'"#',&\$*&'1,4\$) 1#/#\$'"#H\$.*/*3
(46 . *'"#',&\$K*2*-&#H\$,(\$*2) \$) K(#/1#0\$/'\$#/#'
,-)\$ 2D#/#(5K]#&'(\$7C:IB8) ; #1#/#\$) '"#/#\$, -03
,-+((\$5+#+#('\$"*\$'"#H\$(46 . *'"') 1*+*2K*2*-&#
. .#/(\$)' \$K#H\$-&"*+#+0\$; ,'"\$+,-+\$05#H\$)
0#&/#* (#(\$) K(#/1#0\$, -K) '"#& 6 .) -#-'(\$@:B
!"#(H\$) K(#/1*') -(\$*/#H\$/#21*- '\$(-&#H\$'"#
/#05&'), -)\$ %8 9 \ \$,'"\$+,-+\$*-&#H\$#2*'#0
') \$',+ "#/#\$*/0, 1*(&52*/\$) /K,0,4\$*-0\$) /3
2,4\$/'#(\$7Z:IB

!"#6 #"'') 0 (\$5',2M#0\$%) /\$8 9 \ \$*-2A ,(,
,-&250#H\$'"#H\$',6 #H\$0) 6 *,-\$; ,&"\$'"*(\$K##-
#P.#/#(H\$0\$(\$# #*-H\$1*25#(\$*-0\$/'*-0*/0\$0#3
1,*') -)\$ %\$'"#H\$9 9 \$-#/#1*2\$05/*') -)\$*-0\$'"#
%#Q5#-&4\$) 6 *,-\$K*, -#0\$%) 6 \$ *'"#6 *',3
&*2\$. /) &#((,-+\$) %\$'"#H\$9 9 \$,-#/#1*2(\$,-\$'"#
#2#&') &*/0,)+/*6 \$/#&)/0,-+\$; ,&"\$*-H\$,0,3
&/,6 ,-*' #H\$';) \$6*, -\$(.#&' / *2\$&) 6 .)
",+ "\$%#Q5#-&4\$78 S-\$/*+,-+\$%) 6 \$XEDJ\$'
XBX\$8 M:*\$-0\$2); %\$/#Q5#-&4\$7RS-\$/*+,-+\$
%) 6 \$XBXK\$') \$XEDJ\$8 M:\$/#.#/#(H\$1#H\$) %
.\$*/(46 . *'"#',&\$*-0\$ (46 . *'"#',&\$&)-') 2-
/#(.#&'1#2A\$D:IB8) ; #1#/#\$'"#2,/#*/5/#\$*(
/#.) /#0\$'"*QRSS(\$,-%25#-�\$K4\$K) '"#& 6 3
.) -#-'(\$7Y:IB

8 #*/\$/*#H\$78 9 :\$#P"K,(\$*-\$) (&22*) /4
.*'#/#-\$,-\$ (4-&"/) -4\$; ,'"\$'"#H\$/#(./*') /4
&4&2#H\$; ,&"\$,\$(H\$#-) 6 ,-*#0\$/#(./*') /4\$(3
-5 (\$*/"4'"6 ,*\$79 =F :\$DXD?:IB0 5/,-+\$,-3
(./*') -)\$'"#H\$8 9 \$,-&/#* (#,\$2*/+2A\$05#H\$)
; ,'"0/*; *2\$) %\$'"#H\$.*/*(46 . *'"#',&\$*&'1,4
)-\$'"#H\$(-5 (\$-0#H\$0 5/,-+\$#P.#/*') -)\$'"#
.\$*/(46 . *'"#',&\$/#(56 #(\$*&'1,4\$*-0\$8 9
0#&/#* (#(\$DD:IBF &#) /0,-+\$) \$(0) 6 #H\$,-1#('3
+*) /(\$=F \$,+-%&*-'2A\$#&/#* (#(\$'"#H\$46 3
.*'"') 1*+*2K*2*-&#H\$'"5 (\$\$ *^#02A\$,-&/#* (3
,-+\$1*+*2\$6) 052*') -)\$ -)\$'"#H\$(-5 (\$-0#
7?DXD:IB

!"#9 =F \$ (\$& - (0#/#0\$) \$K#H\$/#.#/#(3
'1#H\$(+-\$) %\$-H\$, -*&'\$&*/0, 1*(&52*/\$(4 (3

#6 \$(") ; ,+-\$'"#H\$,-#/#/,4\$) %\$.*/*(46 . *3
'"#',&\$6) 052*') -)\$ -)\$'"#H\$(-5 (\$-0#H\$7?DX: >
-)'*K2A\$6) /#H\$6 *^#0\$, -)\$'"#H\$1) 5 -+-\$'"*-\$,-
) 2D#/#(5K]#&'(\$7?DXD:IB0:IBU\$, (\$&5/#-'2A
K#2,#1#0\$'"*'\$*#H\$+,-+\$.) &#(((\$*5 (#(\$%) 0,3
%&*') - (\$,-\$'"#H\$&*/0,)/#(./*') /4\$ (4 ('#6
; ,&"\$ \$ *4\$2) \$2#/#\$ '"#/#\$ #&*" -, (6 (\$-0,3
/#&'2A\$,-1) 2L#0\$, -)\$9 =F \$+#+-#(,(\$IBH\$'"#
K*/) /#2#P\$*-0\$&*/0, 3.526) -*/4\$('/#&'\$#3
%#P#(\$DD:IB

!"#/#\$/#\$& -%2&,-+\$#.#) /('\$-\$'"#H\$/#*3
'5/#H\$#*0,-+\$'"#H\$%#&'(\$) %\$#/#) K,&\$/*,-,-+
)-\$8 9 \ \$-0#/#\$#(',-+\$&)-0,') -(\$-\$K) '"\$H\$
'6 #H\$*-0\$%#Q5#-&4\$0) 6 *,-(IB_ "2#H\$(0) 6 #
('50#(\$'"1#H\$/#.) /#0\$, -&/#* (#(\$,-\$8 9 \
7C:DJ:\$) '"#/#(\$'"1#H\$/#.) /#0\$, -)\$&"*+#+
7D@DE:DZ:IB: "H\$,-#(-,4\$05*/') -)\$*-0\$%#3
Q5#-&4\$) %\$#/#) K,&\$/*,-,-+\$*. .#*/\$) \$K#H\$0,3
/#&'2A\$/#2*'#0\$') \$8 9 \ \$6) 0,%&*') - (IB8) ; 3
#1#/#\$,-0,1,05*2&*"*/&#/#/,'&(\$7#-#',&\$%&3
') /(\$%,-#((2#1#2\$+#+-0#/#\$*+H\$&#) / -&\$.*3
'"') 2)+#(\$#&B\$*/#H\$/#21*-'\$) \$0#/#/6 , -#
'"#/#\$ *+,-50#H\$D:IB:IB-\$#-#/*2\$#H\$+52*/\$#/#) 3
K,&\$ "4 (&*2&'1,4\$6 . /) 1#(\$5-&') -*2&*3
.) *#44\$(\$/0) 05&#(\$#(',-+\$K/*04&*/0,*\$7C:DE>
DZ:\$*-0\$6 *4\$6 . /) 1#H\$8 9 \ 7D:DJ:IBY:IB

H-\$'"#H\$K*(\$) %\$'"#(H\$& - (0#/*') - (\$; #
"4.) '"#(M#H\$0\$'"*2\$) -+3#/#6 \$/#+52*/\$. "4 (3
&*2&'1,4\$;) 52D\$/'#-5*#H\$'"#H\$+H\$2*'#0
0#&2,-#H\$-\$5') -) 6 (\$&)-') 2\$ %8 9 \$ " ,&"\$ (\$
/#21*-'\$,%\$; #H\$& - (0#/#'"*'\$) ,+ "#/#\$&*/0, 3
1*(&52*/\$6) /K,0,4\$*-0\$6) /'*2,4\$/*'#(\$*/#
0,/#&'2A\$'() &,*#0\$; ,'"\$#H\$05&'), -(\$,-\$8 9 \
*-0\$%5-&') -*2&*. *&,4\$7Z:IB: "5 (\$'"#H\$.5/3
.) (#\$) %\$'"#H\$. /#/#-'(\$'504\$; *(\$) \$,-1#(',+*#
'"#H\$%#&'(\$) %\$+,-+\$.) &#(((\$-0\$&'1#H\$%#3
('42#H\$) -)\$'"#H\$*5') -) 6 ,&\$&)-') 2\$) %8 9 \$,-
"#*2"4\$6 #-B

S) /43) -#H\$6 #-H\$1) 25-#H\$/#0\$) \$*^#H\$.*/
,-\$'"(\$'504IB: "H\$4; #/#\$0,1,0#0\$, -)\$'"#
%) 2); ,+%) 5/\$/0) 5. (\$&#) /0,-+\$) \$*+H\$*-0
2,%#3('42#H\$(#0#-'*/4\$*-0\$&'1#:#4) 5 -+H\$(03
#-'*/4\$7' \$a\$Z:\$4) 5 -+H\$*1#H\$7' \$a\$DE:\$) 2D#/
(#0#-'*/4\$7' \$a\$Z:\$-0\$) 2D#/#\$*1#H\$7' \$a\$Z:IB
!"#H\$4) 5 -+H\$*1#H\$+ /) 5. \$; * (\$,-1) 2L#0\$, -
2#,(5/#\$&'1,/#(\$') &#/#\$; ,6 6 ,+-\$4&2,-+>
-0\$5--,-+.\$; ,&#H\$\$; #H\$^\$*-0\$'"#H\$) 2D#/

*&'1#5\$ #-\$'0\$K##-\$ */',&,*',-+\$-\$-\$/#52*/
 . "4 (&*2\$* &'1, '# (\$7/5--,-+&4&2,-+&(\$; ,6 3
 6 , -+&0\$ *2^ , -+ :\$ 1#/\$' "#\$* ('DJ&##*/(&'
 *\$%#Q5#-&4\$) %C\$0*4 (\$.#/\$; ###^\$76 #0,*-
 1*2#:#\$, "'\$0\$5/*',) -\$ %EX\$, -\$ #/\$#(,) -B
 F 22\$) %\$' #6 \$; #/#\$, - \$+) 0\$' "#*2" \$K* (#0\$) -
 &2- &*2\$-0\$ "4 (&*2\$P*6 , -*',) -\$-0\$*K) 3
 /*) /4\$#(' (\$' *'\$- &20#0\$*\$ (*-0*/0#&#&' /) 3
 &* /0,) +/*6 \$T b c :\$6 *P,6 56 \$P#/#&,(#&'#('
 &) -05�\$K4\$*\$ "4 (&,*- &#"'#(' \$1 3/*4\$) '*2
 K2) 0\$&) 5- '\$5/,- *24 (, (\$* -0\$&2- , &*2\$K,) 3
 &'#6 &*2\$(&###- , -+\$#(' (\$7&2&) (#&\$/&2\$&0>
 ') '*2\$&") 2#(' #/) 2\$* -0\$%&'& ,) - (\$* -0\$' /,+24&3
 #/0#(:\$F 22\$+/) 5. (\$; #/#& 6 .) (#0\$) %\$-)-3
 (6) ^#/(\$* -0\$-) -#& \$&' "#\$ (5K)#&' (\$ ('50 #0
 ; #/#\$ '*^ , -+\$* -4\$'4. #& \$) %6 #0,&'& ,) -B! "#
 (5K)#&' (\$; #/#\$, -) /6 #0\$*K) 5 '\$' "#\$#P.# /,3
 6 #-'*2\$.) /# (\$* -0\$,+ -#0\$* - \$, -%) /6 #0
 &) - (#- '\$) /6 \$) \$* /' & , * #& \$- \$' "#\$ ('504B) "#
 ('504\$; * (\$* .) 1#0\$K4\$' "#\$ 1 #, &(\$b) 6 6 , '3
 '###\$) %\$' "#\$#0#/*2\$ - ,1#/(, '4\$) %\$- f) \$b * /2) (B
 F 22\$(5K)#&' (\$; #/#\$#1*2\$* #0\$*\$' \$' "#\$* (6 #
 '6 #& \$) %\$0*4\$* -0\$*\$* - \$#P.# /6 #-'*2\$ /) 6
 #6 . #/*5/#\$ %\$' @p \$-0\$#2\$' ,1#& , /\$' 56 ,03
 ,4\$K#; ###-\$JX\$-0\$EXn B\$ #) /#&' "#\$0*4\$) %
 "'#&#P.# /6 #-'\$' "#\$ (5K)#&' (\$; #/#\$ '*^ #-\$')
 "'#&#P.# /6 #-'*2\$ /) 6 \$%) /\$%*6 ,2*/M*',) -
 ; , "'\$' "#\$ /) /# (\$* -0\$' "#\$Q5, .6 #-'\$) \$K#
 5 (#0B\$1 * &"\$ (5K)#&' \$' *0\$K##- , - ('/5�\$')
 1) ,0\$&%# , * #0\$* -0\$*2& ") 2&\$K#1#/*+ #(
 * -0\$) \$'1) ,0\$) 0#/*' #& \$' /\$' #*14\$P#/#& , (#\$ -
 "'#&0*4\$K#) /#&' "#\$. .2&*',) -) %\$' "#\$. /) ') 3
 &) 2(B\$ #) /#&#+, - , -+\$' "#\$#(' \$) -&#&' #&#P3
 . #/6 #-'*2\$*4\$' "#\$ (5K)#&' (\$ #/#\$ - #/1.#; #0
 * -0\$#P*6 , -#0\$) & - % /6 \$' #, /\$' (*' #& \$)) 0
 "'#*2" \$' "#\$) &&5/#&-&#& \$) %\$*-\$) /6 *2\$- ,+ " j(
 (2##. \$* -0\$) & - % /6 \$' *' \$' "#\$ - /) 2& - 0,3
 ') - (\$8 9 \$-0\$4 (#6 , &2) 0\$ /#((5/#: \$ #/#
 ; , , - \$' "#\$ -) /6 *2\$/*- + #B
 S, /(' \$' "#\$ (5K)#&' (\$ #/#\$ * , - * , - #0\$' \$#('
 %) /\$X\$, - \$) /\$ 9 \$) \$#5/- \$) & - /) 2& - 0,3
 ') - (B! "#- \$DJ\$, - \$) %T b c \$0*'\$; #/#\$) K3
 * , - #0\$; " 2#\$(5K)#&' (\$/#(#0\$Q5 #' 24 \$K/#' *'3
 , -+\$ (.) - * - #) 5 (24 \$, - \$' "#\$ (5. , - #& .) (',) -B
 =5K (#Q5#- '24 \$' "#\$ 9 \$* -0\$ 9 \$- #/1*2\$; #/#
 /#&) /0#0\$05/,- +\$' "#\$0##. \$K/#' * , -+\$' #(' >
 ; " &' \$ * (\$ #/%) /6 #0\$; &#&K4\$* &' \$ (5K)#&' >

%) /\$C\$, - \$- \$' "#\$ (*6 #& .) (',) -B 5/,- +\$#&'
 '# ('\$' "#\$ (5K)#&' (\$; #/#\$, - ('/5�\$) \$.#/%) /6
 0##. \$%) /�\$, - (., / *',) - (\$* -0\$#P. , / *',) - (>
 &*26 24\$-0\$(2) ; 24\$() \$' *' #&' &' \$&4&2#*\$ ('#0
 DX\$ (\$ B\$B\$J\$ (\$%) /\$, - (., / *',) - \$* -0\$J\$ (\$%) /
 #P. , / *',) -B! " , (\$ /) /#\$ * (\$K* (#0\$ - \$' #
 2, #/*5/#\$; " &' \$*01) &* # (\$' *' \$&4&2# (\$; , "'
 DX3\$) \$D?3 (\$05/*',) - \$; " &' \$& /#(.) -0\$) \$
 K/#' *' \$' #& \$) %\$4&2# (16 , - \$' #/#\$ #&) ('
 /#2*#K#&' \$) K' * , - \$6 *P,6 *2\$9 =F \$D? :B! "#
 (5K)#&' (\$& - /) 2#0\$' "#, /\$K/#' *' \$' #& ; , "' \$*
 .) , - #/(\$2) &^ \$-0\$ #/K*2\$##0K* &' \$&5# (\$%) 6
 "'#&#(#& /&' #/ (B) #*2\$,6 #&##0K* &' \$ * (\$,1#-
 K4\$' "#\$ /#(#& /#(\$K* (#0\$) - \$) K (#/1*',) - \$) %
 "'#& 1, (5*2M#0\$T b c \$ (,+ - *2\$) - \$' "#& 6 .5 #/
 (&###- \$; " &' \$& - % /6 #0\$, %\$' "#\$ /#(., / *') /4
 &4&2# \$' *0\$K##- \$.#/%) /6 #0\$, - \$' "#\$& /#&'
 ; *4B\$ \$' "#\$#-0\$) %\$' "#\$#P.# /6 #-'\$' "#\$ (5K3
)#&' (\$; #/#\$, - ('/5�\$') \$K/#' *' "#\$ -) /6 *22
 05/,- +\$' "#\$D36 , - \$/#&) 1#/4B\$ \$#(' , -+\$ #, /) 0
 ; * (\$*22) ; #0\$K#; ###-\$' #(' (\$') \$.#/6 , \$8 9
 /#5/- \$) \$' "#& - /) 2& - 0,') -B
 O 5/,- +\$' 22#P.# /6 #-' (\$' "#\$ (5K)#&' (\$ #/#
 6) - ,) /#0\$' \$' "#\$N J\$#*0\$) \$/#&) /0\$' "#\$ 9
 * -0\$9 9 \$, - #/1*2(B! "#\$T b c \$* -0\$8 9 \$; #/#
) K' * , - #0\$%) 6 \$*\$) - #& * - #2\$' #/*' /\$) - ,) /
 7! b \$JXX>T b F \$T b \$=f) \$V*52) \$=V \$i *M,2:
 * -0\$.) &#((#0\$5 (, -+\$* - \$* - *2) +30 , + , *2& - 3
 1#/#/R *K\$T b k\$' *') - *2J- ('/56 #-' (\$b) B
 F 5 (' , - \$! d \$e =F :\$; " &' \$/#. #/#- (' (\$* - \$- 3
 #/#&#&#K#; ###-\$' "#\$ "#\$ /\$6) - ,) /\$* -0\$*
 V#-' ,56 \$T b & /&) 6 .5 #/B) "#\$,+ - *2(\$ #/#
 /#&) /0#0\$, - \$/#*2\$,6 #& \$%#/\$* - *2) +\$) \$D , + , *2
 &) -1#/(,) - \$* -0\$' "#\$9 9 \$, - #/1*2\$76 (:\$; * (
 &*252* #0\$) - \$* #* '3) K#* '\$K* (, (\$, -+\$ (.#3
 & , %& \$) %; * #&?X:B
 8 9 \ \$; * (\$* - *2M#0\$K4\$' "#\$,6 #& \$-0\$%#3
 Q5#-&4\$0) 6 * , - \$6 #'") 0 (B)U-\$' "#\$,6 #& \$0) 3
 6 * , - \$' "#\$ 9 \$- #/1*2(\$ #/#\$ - *2M#0\$K4\$' #
 9N ==0 \$, -0#P\$; " &' \$&) /#(.) -0 (\$') \$' "#
 (Q5*#& \$) ' \$ %\$' "#\$ #* - \$56 \$ %\$' "#\$Q5*# (\$ %
 "'#&0 , #/#&- &#&K#; ###-\$*0] * &#- \$) /6 *29 9
 , - #/1*2(\$-\$' "#\$/#&) /0\$, 1,0#0\$K4\$' "#\$ 56 K#/
) %9 9 \$, - #/1*2(\$; , "' , - \$* , + ,1#-\$' ,6 #& \$, -5 (
) - #B
 i #) /#&' "#\$%#Q5#- &4\$0) 6 * , - \$* - *24 (, >
 "'#& , + "# (\$' (*K,2,4\$ (#& ,) - \$9 9 \$, - #/1*2(>

; " &" \$- & 20 # 0 \$ ' \$ # * (' \$ \$ \$, - \$ \$ # / # \$ (# 2 # & # 0 %) / \$ 9 \ \$ * - * 2 4 (, (\$ * (\$ \$ \$ / , # / ,) - \$ # Q 5 , / # 0 \$ %) / ' ' # \$ * . . 2 & * ' ,) - \$) % \$ * 5 ') / # + / # ((, 1 # \$ (. # & ' / * 2 \$ &) 6 # % # # \$ \$) % \$ * + , - + \$ 7 4) 5 - + \$! " \$) 2 0 # / : - \$ 2 # 3 (' 4 2 # (' * ' 5 (\$ 7 (# 0 # - ' * / 4 \$! " \$ * & ' , 1 # : \$ * - 0 \$ " # \$, - # / * & 3 ' ,) - \$ # ' ; # # - \$ * + , - + \$ - 0 \$ 2 # 3 (' 4 2 # \$; # / # \$) 6 3 . * / # 0 \$ K 4 \$ ' ;) 3 ; * 4 \$ F ' H \ F \$ %) / \$ 5 - . * , / # 0 6 # * (5 / # 6 # - ' (\$ _ " # - \$ * . .) . / , * # # \$ # " % & \$ (* - * 2 4 (# (\$; # / # \$) - 0 5 & # 0 \$ 5 (, - + \$ " # \$ 0 5 - & * - # ((\$! " # \$ * - * 2 4 (, \$; * (\$ * // # 0 \$) 5 ' 5 (, - + \$ " # = * ' , (' & * \$) / \$ _ , - 0) ; (\$!) % ; * / # \$ 7 &) 6 . 5 # / . /) + / * 6 \$ \$ * - 5 * 2 \$ * ' =) % \$ J - & B \$? X X X : \$! " # 2 # 1 # 2) % \$ (+ , - % & * - & # \$; * (\$ # ' \$ ' \$ 7 \ \$ X B J B ! * K 2 # \$ D \$ ") ; (\$ " # \$ * - " " / .) 6 # / , & \$ \$ " * / 3 * & # / , (' , & (\$ %) / \$ " # \$ * 2 \$ + /) 5 . (\$ ' 5 0 # 0 \$! " #) 2 0 # / \$ /) 5 . (\$ ' * 0 \$ \$ ' , + # / \$ + # \$ - 0 \$) 0 4 \$ * ((, - 0 # P \$ * - 0 \$ * \$ 2) ; # / \$ " # , + " \$ " * - \$ " # \$ 4) 5 - + + /) 5 . (\$ 7 * + , - + \$ # # # & T \$ 4) 5 - + \$! " \$) 2 0 # / \$ V \$ W X B J : B ! * K 2 # \$ \$ ") ; (\$ " # \$ 9 \$ 9 \$ - # / 1 * 2 (\$ 6 # * - 0 \$ % / # Q 5 # - & 4 \$) 6 * , - \$, - 0 , & # (\$ * - 0 \$ " # \$ 9 = F , - 0 , & # (\$! " # \$ * & ' , 1 # \$ + /) 5 . (\$ " * 0 \$ " , + # / \$ 9 9 , - # / 1 * 2 (\$ 9 N = = 0 \$ - 0 # P \$ - 0 \$ 2) ; # / \$ 9 \$) 6 3 / \$. # # 0 \$) \$ " # \$ # 0 # - ' * / 4 \$ /) 5 . (\$ 2 , # 3 (' 4 2 # \$) - 3 0 , ' ,) - T \$ (# 0 # - ' * / 4 \$! " \$ * & ' , 1 # \$ V \$ W \$ X B J : \$! " # % / # Q 5 # - & 4 \$) 6 * , - \$, - 0 , & # (\$ ") ; # 0 \$ \$ (, + , - % , 3 & * - ' \$ * + , - + \$ # # # & \$ 7 4) 5 - + \$! " \$) 2 0 # / : - \$ (- & # \$ " #) 2 0 # / \$ /) 5 . (\$ ' * 0 \$ ' , + # / \$ R S \$) / 6 * 2 M # 0 \$ - , ' (T R S - 5 : \$ R S I B S \$ / * ' ,) \$ * - 0 \$ 2) ; # / \$ 8 S - 5 \$ " * - " # \$ 4) 5 - + \$ + /) 5 . (\$!) " " \$ 9 = F , - 0 , & # (\$; # / # , - 2 5 # - & # 0 \$ K 4 \$, - # / * & ' ,) - \$ K # ' ; # # - \$ * + , - + 7 4) 5 - + \$ " \$ 2 0 # / : \$ - 0 \$ 2 # 3 (' 4 2 # \$) - 0 , ' ,) - \$ (# 0 3 # - ' * / 4 \$! " \$ * & ' , 1 # : \$! " # \$) 2 0 # / \$ (# 0 # - ' * / 4 \$ /) 5 . " * 0 \$ 2) ; # / \$ I I I \$ / * ' ,) \$ * - 0 \$ U I \$ " * - \$ " # \$;)

Table 1. Comparison of the anthropometric data for all groups studied.

	Young group		Older group		P values		
	Sedentary (N = 9)	Active (N = 16)	Sedentary (N = 8)	Active (N = 8)	A	C	I
Age (years)	23 ± 2.4	22 ± 2.1	63 ± 2.4	61 ± 1.4	0.00	NS	NS
Height (cm)	179 ± 8.2	182 ± 4.6	169 ± 3.5	170 ± 6.1	0.00	NS	NS
Weight (kg)	77 ± 8.9	76 ± 8.7	72 ± 6.5	73 ± 6.4	NS	NS	NS
BMI (kg/m ²)	24 ± 1.7	23 ± 1.9	25 ± 1.5	25 ± 1.2	0.00	NS	NS

Data are reported as means ± SD. BMI = body mass index; A = aging effect: young vs older; C = life-style condition: sedentary vs active; I = interaction between aging effect and life-style condition; NS = nonsignificant.

4) 5-+##/\$+/) 5. (\$*-0\$) 20#/\$&'1##\$+/) 5. \$7,-3
 #'/*&'), -&K#'; ##-&+,-+&##&'&*-0\$('42#
 &)-0,') -&7\$W\$XKJ B
 ! "#\$ /# (#- '504\$-1# ('+*#0\$), ##/#-&# (
 ,-\$*5') -) 6 ,&\$8 9 \$&)- /) 2\$* (\$*\$&5-&'), -) \$) %
 +,-+&-0\$#/+52*/\$. "4 (&*2\$*&'1, '4B# #*2"4
) 20#/\$ (5K]##&' (\$& 6 .*/#0\$') \$4) 5-+\$(5K]##&' (
 ("); #0\$0#&/#* (#0\$. */* (46 .*"##', &\$*&'1, '4
 -0\$, -&/# (#0\$ (46 .*"##', &\$*&'1, '4\$*\$'/# ('>
 #('6 *#0\$4\$ 9 \ \$-0, &# (\$-0\$) - (#Q5#- '21>
 \$', + "#/\$ (46 .)" 1*+*2\$K*2*-&#B! "#\$&'1#
 +)/ 5. (\$"); #0\$K/*04&*0, *\$*'/# ('&'; " &"
 ; * (\$* () &,*#0\$; , " \$" , + "#/\$ 9 \ B\$5/"#3
 6) /#&'##\$) 20#/\$ (#0#- */4\$ (5K]##&' (\$"*0\$*-
 '#-5#0\$8 9 \$/# (.) - (#\$') \$'"##\$/# (. ,/*) /4
 &4&2#7, B\$9 =F \$, -0, &# (:&\$) 6 .*/#0\$') \$'"#
 4) 5-+&*-0\$ 20#/\$&'1##\$ (5K]##&' (B) "5 (\$#+53
 2*/\$. "4 (&*2\$*&'1, '4\$,-\$'"#\$) 20#/\$ (5K]##&' (
 '#-0#0\$') \$/#1#/(#&,-\$. */'\$'"##\$*+3/#2*#0
 0#%&,' (\$-\$1*+*2\$*&'1, '4\$) -&'##\$'##*/B
 ! "#\$ /# ('-+&8 9 \$, (\$6) 052*#0\$K4\$K) "'
 K/*-&'#(\$) \$&'##\$&*/0, *&\$*5') -) 6 ,&\$-#/1) 5 (
 (4 ('#6 \$, , " \$&' /#0) 6 , -*-&#&' \$&'/* (46 .*3
 "'#', &\$-25#-&#D: B! "#\$1*+*2\$*&'1, '4\$ -&'#

(,-5 (\$) 0#&# ('6 *#0\$K4\$ 52, .2#B 9 \ \$-0,3
 &# (\$, (\$0#&/#* (#0\$; , " \$+##7?3C-E:G :B#H -&'##
) "'#/\$"*-0\$'"##\$2, #/*5/#\$/#.) /' (\$'"*'\$5 #*
 8 9 \$*\$'/\$# ('\$) # (\$) '\$-&/#* (#\$; , " \$01*-&,-+
 *+##\$J: E: \$&' /# (56 *K21\$05#)\$) \$'"#0#&/#* (#\$-
 "'#&,-' /,- (&\$8 9 \$TG:DC: \$*-0\$'"##\$, -&/#* (#\$,
 (46 .*)" 1*+*2\$K*2*-&#G: B#H 5/\$# (52' (\$5.3
 .) /'\$-\$ *'/&'# (#\$ /#1,) 5 (\$K (#/1*',) - (\$,-&#
 -) \$0, ##/#-&# (\$; #/#\$%) 5-0\$K#'; ##-\$4) 5-+
 *-0\$) 20#/\$6 #-\$; , " \$'"##\$(*6 #2, #3('42#&)-3
 0,') - (\$\$) /\$ #*-\$8 9 \$*\$'/\$# (B#); #1#/\$-\$"##
 ./# (#- '504\$ #0,0\$) '\$ (#& 6 K,-#0\$ */*3
 (46 .*"##', &\$*-0\$ (46 .*"##', &\$. "*/6 *&) 2) 3
 +, &*2\$K) &^*0#&'0\$) - (#Q5#- '21\$*-) '\$ *^#
 -4\$ ('#6 #-'\$K) 5 '\$-'/,- (&\$8 9 B
 U\$"* (\$K##-\$ ("); -&'"*\$8 9 \ \$0#&2-# (
 ; , " \$+,-+&7?3C-E:G: \$*\$&'&\$6 *, -21\$C: \$K5'
 -) '\$#P&Z (1#21>05#)\$) \$*\$/#05&'), -&,-\$. */*3
 (46 .*"##', &\$*&'1, '4B#H -&'##\$) "'#/\$'"*0\$'"#
 (46 .*"##', &\$*&'1, '4\$*2() \$0#&2,-# (\$; , " \$*03
 1*-�\$*+##\$K5 '\$*\$'&\$ (2); #/\$*#G: B#H \$'"#
 ./# (#- '\$('504\$'"##\$) 20#/\$ (5K]##&' (\$"*0\$2); #/
 1*+*2\$*&'1, '4\$7, B#B2); \$B S-5;\$; " &" \$&' () 3
 &,*#0\$; , " \$'"##\$, + "#/\$R S-5\$6 *4\$'1#&)-3

Table 2. Comparison of the heart rate variability indices in time and frequency domain analysis during the resting supine condition, and respiratory sinus arrhythmia indices calculated by the deep breathing test, between all groups studied.

	Young group		Older group		P values		
	Sedentary (N = 9)	Active (N = 16)	Sedentary (N = 8)	Active (N = 8)	A	C	I
Rest							
Time domain							
HR (bpm)	70 ± 9.3	59 ± 5.6	68 ± 6.7	56 ± 8.9	NS	0.00	NS
RR interval (ms)	874 ± 123.8	1034 ± 100.3	893 ± 93.8	1109 ± 186.3	NS	0.00	NS
RMSSD index (ms)	34 ± 14.6	63 ± 19.9	27 ± 9.2	48 ± 22.4	NS	0.00	NS
Frequency domain							
LFnu	35 ± 16.9	27 ± 12.2	46 ± 7.4	43 ± 9.9	0.01	NS	NS
HFnu	65 ± 16.9	72 ± 12.2	54 ± 7.4	56 ± 9.9	0.01	NS	NS
LF/HF	0.65 ± 0.6	0.41 ± 0.3	0.87 ± 0.2	0.81 ± 0.3	0.01	NS	NS
Deep breathing test							
E/I	1.38 ± 0.11	1.40 ± 0.15	1.16 ± 0.04**	1.38 ± 0.11	0.00	0.00	0.01
IE (bpm)	22 ± 2.7	21 ± 7.0	10 ± 2.1**	18 ± 5.9	0.00	0.04	0.01

Data are reported as means ± SD. HR = heart rate; LFnu = low frequency in normalized units; HFnu = high frequency in normalized units; LF/HF = low frequency/high frequency ratio; E/I = expiration/inspiration ratio; IE = inspiration-expiration difference; A = aging effect; young vs older; C = life-style condition: sedentary vs active; I = interaction between aging effect and life-style condition; NS = nonsignificant.
 *P < 0.05 compared to young groups. **P < 0.05 compared to sedentary and active older groups.

'/K5 #0\$') \$''#\$/#*#/\$ (46 .*) 1*+*2K*23
 *-&#) K(#/1#0B) ; #1#/# (\$''#R\$) 6 .) 3
 -#-'\$, (\$*2() \$,-%25#-�\$K4\$''#\$. */(46 .*) 3
 ''#', &\$K/*-&'\$Y :\$; #& 520\$) 'Q5*-', %4\$''#
 (. #&,%&\$) -'/,K5',) -\$) %\$ (46 .*) #', &\$#%#/#
 #-'\$&', 1, '4\$) \$''#\$/ (',-+& 9 \ B

F 2'') 5+''\$''#\$/ ('\$K/*04&*0,*) K (#/1#0
 %#/\$#/) K,&\$/*,-,+&'* (\$K##- \$P'#-(,1#24
 ('50,#0\$''#6 #&'*-,(6 (\$,-1) 21#0\$,-\$''',(*2#/*',) -&'#5-\$2#*/\$DEJZ B#R#&' '\$#*\$2B
 D@:\$ (5++# ('\$''*'\$''#\$, -&/#* (#,\$-\$''#8 S
 &) 6 .) -#-'\$) %\$''#8 9 \ \$*/#\$/#(.) - (K2#%) /
 ''#\$/#05�\$8 9 \$*'/# (#H ''#/\$('50,#(\$&)-3
 (,0#/\$#(',-+\$K/*04&*0,*) \$K#6 5&'\$6)/#
 #2*#0\$') \$&'*-+&(\$,-\$,-'/,-(, &\$8 9 \$''*-\$')
 6) 0,%&*',) - (\$) %\$#%#/#-'\$ (46 .*) 1*+*2
 6) 052*') -\$DEJZ B! "#\$2) ; #/\$#(',-+& 9
 1*25#(\$ K(#/1#0\$-\$K) ''\$&', 1#\$/) 5. (\$-\$''#
 ./#(#-'\$('504!; #/#\$2() \$'() &*#0\$,''\$', +"
 1*+*2\$&', 1, '4\$; " ,&'\$&) 520\$K#\$/#.#/#- '#0
 K4\$*/#*#/#\$ 9 \ \$-0, &# B! "# (#%,-0,-+(\$&*-
 .) 05 ,. /) 1#6 #-'(\$,-\$&*/0,) 1* (&52*/
 "#*2" \$6) ('\$2^#24\$05#'\$) \$''#%#%#&' (\$) %
 #/52*/\$. "4 (&*2\$&', 1, '4B) ; #1#/#''#) -3
 .*/6 *&) 2) +&*2\$ #''') 0 (\$', 2M#0\$-\$''#\$/#(3
 #-'\$('504\$0) \$-)'\$. #/6 , '\$5 (\$)' \$6 ^#\$('*#3
 6 #-'(\$*K) 5'\$''#6 #&'*-,(6 \$''*\$', -05&#(
 K/*04&*0,)*B

! "#\$2, #/*'5/#\$*2() \$/#.) /' (\$''*'\$/#+52*/
 . "4 (&*2\$&', 1, '4\$#''*-&# (\$''#8 9 \ \$#1*253
 *#0\$,-\$''#\$, 6 #0) 6 *, -%) /\$4) 5-+\$DCD@:
 *-0\$ 20#/\$5KJ#&' (\$DCDY B#I 5/\$#(52 (\$+/#
 ; ,''\$''') (#\$) %\$''#(#\$('50,#(\$; ,''\$''#8 9 \
 *-24M#0\$K4\$', 6 #0) 6 *, -\$%) /\$K) ''\$*&', 1#
 +) 5. (\$K#, -+\$''', +''#/\$''*-\$''#8 9 \ \$) %\$+*3
 6 *'&'#0\$(#0#- '*/4\$/) 5. (B\$5/'#/#6) /#&'#
) 20#/\$&', 1#\$/) 5. \$('); #0\$,(6 ,2*/\$1*25#(\$)/
 ''#N ==0 \$-0#P\$-\$) 6 .*/,(-)\$ \$''#&) 5-+
 *&', 1#\$/) 5. B! "#\$2) -+3#/#6 \$."4 (&*2\$&', 13
 , '4\$ #/%) /6 #0\$K4\$''#20#/\$&', 1#\$/) 5. \$ /) K3
 *K24\$) -'/,K5 #0\$') \$''#(#%,-0,-+ (\$-0\$6 5 ('
 K#*\$^#-\$,-') \$&)- (,0#/*',) -B

H -\$''#) ''#/\$''*-\$; "#-\$''#8 9 \ \$; * (
 *-24M#0\$-\$''#%#Q5#-&4\$) 6 *, -&') \$, %#/#3
 #-&#(\$; #/#\$) 5-0\$K#'; ###-\$''#*\$&', 1#*\$-0
 (#0#- '*/4\$/+) 5. (B#U-\$(. ,#)\$) %\$''#0, %#/#-'
 /#(52 (\$) K*', -#0\$, -&', 6 #*\$-0%#Q5#-&4\$) 3

6 *, -&*-24 (, (\$'(\$6 .) /*-'\$) \$) '#\$''*'\$''#
 9N ==0 \$''') 520\$#&)- (,0#/#0\$) \$K#&\$ \$'^#/
)%\$) 1#/*2\$8 9 \ \$Y :\$; " ,#*\$-\$)-3,-1*(,1#
 &)-'/,K5',) -\$K4#&'&'\$0,1,(,) -\$) %\$5') -) 6 &
 6) 052*') -\$) \$8 9 \ \$, (\$.) ((,K2#; "#-\$,'!, (
 /#.#/#- '#0\$,-\$'(\$%#Q5#-&4\$) 6 *, -B8) ; 3
 #1#/#''#) /6 *2M*',) -\$#-0 (\$)' \$6 , -6 M#
 ''#%#%#&'\$) %\$''#&''*-+&(\$,-\$') '*2\$.) ; #/\$)-
 ''#1*25#(\$) %\$''#R\$S\$*-0\$8 S\$&) 6 .) -#-'(
 D#Y :B#U-\$*00,') -\$''#5\$ (#\$) %\$-) /6 *2M#0
 5-,' (\$) /\$ %\$''#R\$S\$S\$*',) \$) #(\$) '\$*^#-\$-'
 &&) 5-\$''#%&'\$'''\$''#R\$S\$&) 6 .) -#-'\$ (\$)'
 \$5/#\$,-0,&') /\$) %\$ (46 .*) #', &\$&', 1, '4\$*-0
 ''*'\$.*/(46 .*) #', &\$('6 52*') -\$,\$(\$2() %&*3
 . *K2#) %\$. /) 05&,-+\$1*/,'') - (\$) %\$8 9 \$,-\$''#
 %/#Q5#-&4\$/*-+&#) %\$''#R\$S\$&) 6 .) -#-'\$Y B
 ! "5 (\$''#\$', +''#/\$1*+*2\$&', 1, '4\$ K(#/1#0\$#/#
 ,-\$''#) 20#/\$&', 1#\$/+) 5. \$6 , +''\$'1#\$, -%25
 #-�\$''#R\$S\$&) 6 .) -#-'\$''*\$'; *(\$/#(.) -3
 (,K2#) /\$''#2#1*#0\$R\$-5\$*-0\$R\$S\$S\$*',) >
 #P. 2*, -,+&'''#2*^&^\$) %\$0,%#/#-&#K#'; ###-
 (#0#- '*/4\$*-0\$&', 1#)\$ 20#/\$+) 5. (\$; "#-\$''#
 %/#Q5#-&4\$) 6 .) -#-'\$* (\$#P. /#(#0\$-\$) /3
 6 *2M#0\$-,' (\$) /\$ (\$''#R\$S\$S\$*',) B

! "#\$9 =F \$-0, &#(\$/#\$, 2M#0\$ (\$\$) 2%) /
 -24 (, (\$) %\$1+*2\$6) 052*') -\$) %\$''#(\$,-5(
 -) 0#?7 D#DZ :\$-0\$&)- (#Q5#-'24\$) \$#1*25*#
 *5') -) 6 ,&\$04 (%5-&'), -\$7 D#DZ :B=) 6 #\$, -1#(3
 ', +*) /(\$''*1#\$/#.) /#0\$''*'\$''#I I#\$/#') \$, (
 /#05�\$,''\$''#%+,-+&\$) &#(((\$7 D#DZ :\$05#)\$
 0#&/#* (# (\$, -\$) ''#1*+*2\$/#(.) - (#\$(4-&' /)
 -M#0\$,''\$''#\$/#./,*/') /4\$&2#B#I-\$''#6 #
 ; *4\$''#,\$-./,*/') -#P./,*/') -\$0,%#/#-&#
 7 UI :\$(\$2() \$'\$(#- ('', 1#\$, -0#P\$) %\$5') -) 6 &
 04 (%5-&'), -\$D#DZ :\$-0\$ *4\$K#0, /#&'24\$) //3
 2*#0\$; ,''\$1*+*2\$&', 1, '4\$) -\$''#''#*/\$*-0
 ,-0, /#&'24\$) /#2*#0\$; ,''\$+,-+B#N) /#) 1#/>
 ''#9 =F \$, (\$, +''#/\$, -\$*052 (\$; ") \$#P#/#, (#
 /) 5', -#24\$*-0\$*#'-5*#0\$,-\$) 20#/\$ (5KJ#&'(
 DDDY :\$. *' #-'\$; ,''\$&)/ -*/4\$0, (#* (#\$*-0
 0, *K#', &\$. *' #-' (\$DD B! "#\$. /#/#- '\$%,-0,-+
 (+/#\$; ,''\$''#2, #/*'5/#\$? D#DZ :\$ B#B\$''#I I#
 /#') \$-0\$ UI \$ #/#\$; #/\$-\$''#20#/\$(#0#-3
 '*/4\$/) 5. \$''*-\$-\$''#&) 5-+�#- '*/4\$/) 5. >
 &)-%/6 , -+\$''#\$, -%25#-&#) %\$+,-+&)-\$''#(#
 ,-0, &# B

! "#\$+,-+& /&#((\$ (\$&)- (,0#/#0\$) \$&*5 (#

(/5&5/*2*-0\$-#5/) -*26) 0,%&*'), - (\$-\$'"# &*/0,) /#(., /*) /4\$(4 (#6 >\$; " &"\$%) 520\$*2#/ () 6 # \$ # &"*- , (6 (\$-0, /#&'21\$-1) 2L#0\$-0 =F +#-#(, (\$7#P\$K*) /#%2#P\$&"#6) /#%2#P\$*-0 &*/0,) 3.526) -*/4\$ ('/#&"\$/#%2#P:\$DD #! "# " ,+ "#/\$IIL\$/*'), \$*-0\$ UI\$) K (#/1#0\$,-\$'"#) 20#/\$*&'1#\$/+) 5. \$& 6 . * /#0\$') \$'"#) 20# / (#0#- '* /4\$ /+) 5. \$#0\$5 (\$') \$K#2,1#1\$"*\$() 6 #) %\$'"#6 #&"*- , (6 (\$,-1) 2L#0\$,-\$'"#9 =F \$* (; #2\$ (\$,-1\$*+*2\$&'1, '4\$) 520\$K#\$.) (, '1#24 ,-%2#-#&0\$K4\$'"#\$. "4 (&*2\$&'1, '4\$,-\$'"#) 20#/\$ /+) 5. #! "5 (\$,-\$'"#\$. /# (#-\$'504-\$'"# 9 =F \$-0, &# (\$'") ; #0\$'"#\$- #'/*&'), - \$K#'; ##- *+, -+\$-0\$#1+52*/\$ "4 (&*2\$&'1, '4\$5++#('3 ,-\$'"#*\$-\$- \$&'1, #2, #\$. *'#/-\$, (\$#%#&'1, #1\$,- *'#-5*,-+\$'"#+, -+\$0#&2,-#) %9 \ # " # (#) K (#/1*',) - (\$ /#/\$#2#1*- '\$%\$ #&%) - (,0#/\$'"* *\$) ; #/\$9 \ \$ (\$ () &*'#0\$, "'\$-\$- &/#* (#0 /, (^\$) %\$*/0, *#-' (\$Z:G:B ! "#\$. /# (#-\$'504\$'" (\$ () 6 #2,6 ,*',) - (B S, /('>'#"\$K/#*'"\$/*#*\$'\$/#('\$; * (\$-) '\$&) -3 '/') 2#0\$-0\$'"#5,0*2L) 26 #50\$ /, -+\$'"#0##. K/#*'" , -+\$'#\$'(\$; * (\$-) '\$6 #* (5/#0 \$'"5 (\$'"# /#2*',1#1\$*-0\$*K () 25 #\$('6 525 (\$,6 .) (#0\$K4 &)-') 2#0\$K/#*'" , -+\$%) 520\$-)'\$K#*\$*-21M#0 7DZ: #&)-0\$0#(. ,#1\$'"#\$(#23/#.) /#0\$"*3 K,5*\$ "4 (&*2\$#1#2\$) 2M#0\$-\$ /# (#-\$'504>

-) ' " , -+\$&*-\$K# \$, -%# / / #0\$*K) 5' \$%/ #Q5# - &4 > 05/*'), - \$-0\$- #'- (, '4\$ %\$'"#\$/) K, &\$&'1, '4 . #%) /6 #0\$K4\$'"#4) 5-+\$*-0\$) 20#/\$*&'1# +/) 5. (B) ; #1#/\$'"#2) -+\$ #/,) 0 (\$-1) 2L#0 ,-\$'\$/+52*/\$&'1, '4\$,+ "\$'1#&%) - /, K5'#0 ') \$2\$'"#\$. /# (#-\$'0,-, + (B ! "#\$/#(52 (\$) %\$'"#\$. /# (#-\$',-1#(' ,+*',) - (5++#('\$"*'\$'"#*+,-+\$.) /&#((\$&*5 (# (\$'0#3 &/#* (#\$, -9 \ #N) /#) 1#/\$/#+52*/\$. "4 (&*2 *\$&'1, '4\$"* (\$.) (, '1#1\$#%#&' (\$) - \$'"#1*+*2 *\$&'1, '4\$) - \$'"#"\$* /\$*-0\$&)- (#Q5#- '21\$*'3 #'-5*# (\$'"#%#%#&' (\$) %\$*+,-+\$) - \$'"#1\$*5') 3 -) 6 , &%) -') 2) %9 \$ \$ "#-\$'(\$ (\$1*2*#0\$K4 8 9 \ \$*-0\$K4\$9 =F \$,-0, &# #! "#/#%) /#-\$5/3 '"#/\$'50 # (\$-\$'"#&%) /#2*',) - \$K#'; ##-\$ "4 (3 &*2\$&'1, '4\$*-0\$*+,-+\$.) /&#((\$/#+*0,-+\$'"# *5') -) 6 , &%) -') 2) %9 \$ \$*-0\$'"#6 #&"*-3 , (6 (\$) %9 =F \$' /# \$ #0#0B

Acknowledgments

! "#\$%&'() / (\$ / # \$ + / * # % 2 \$) \$ / /) % 3 0 * / 2 (F Z K # /) \$ 9 , K # , /) \$ 0 , - M \$ 0 # . * / * 6 # - ') \$ 0 # I (' * 1 (' , & * \$ e - , 1 # / (, 0 * 0 # \$ S # 0 # / * 2 0 # \$ = f) b * 2 () \$ / \$ ((, ' * - & # \$, ' ' \$ ' # \$ ' * , (' , & * 2 \$ - * 2 3 4 (, B

References

1. Task Force of the European Society of Cardiology of the North American Society of Pacing Electrophysiology (1996). Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93: 1043-1065.
2. Gautschy B, Weidmann P & Gnädinger MP (1986). Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klinische Wochenschrift*, 64: 499-505.
3. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59: 178-193.
4. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB & Goldberger AL (1990). Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation*, 81: 1803-1810.
5. Lakatta EG & Levy D (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*, 107: 346-354.
6. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE & Jensen-Urstad M (1997). Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiologica Scandinavica*, 160: 235-241.
7. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE & Rottman JN (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 85: 164-171.
8. Semrád B, Fiser B & Honzíkóvá N (1998). Ageing and cardiac autonomic status. In: Malik M (Editor), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 285-300.
9. Hartikainen JEK, Tahvanainen KUO & Kuusela TA (1998). Short-term measurement of heart rate variability. In: Malik M (Editor), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 149-176.
10. O'Brien IA, O'Hare P & Corral RJM (1986). Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *British Heart Journal*, 55: 348-354.
11. Yasuma F & Hayano J (2004). Respiratory sinus arrhythmia. Why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*, 125: 683-690.
12. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K & Fujinami T

- (1994). Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *American Journal of Physiology*, 267: H33-H40.
13. Leicht AS, Allen GD & Hoey AJ (2003). Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 28: 446-461.
 14. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen K, Abrass IB, Schwartz RS & Stratton JR (1998). Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young older men. *American Journal of Cardiology*, 82: 1236-1241.
 15. Stein PK, Ehasin AA, Domltovich PP, Kleiger RE & Rottman JN (1999). Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *American Heart Journal*, 138: 567-576.
 16. Catai AM, Chacon-Mikahil MPT, Martinelli FS et al. (2002). Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 741-752.
 17. Scoot AS, Eberhard A, Ofir D, Bencheitrit G, Dinh TP, Calabrese P, Lesiuk V & Perrault H (2004). Enhanced cardiac vagal efferent activity does not explain training-induced bradycardia. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 112: 60-68.
 18. Melanson EL (2000). Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32: 1894-1901.
 19. De Meersman RE (1993). Heart rate variability and aerobic fitness. *American Heart Journal*, 125: 726-731.
 20. Silva E, Catai AM, Trevelin LC, Guimaraes JO, Silva Junior LP, Silva LMP, Oliveira L, Milan LA, Martins LEB & Gallo Junior L (1994). Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Physics in Medicine and Biology*, 39a: 409 (Abstract).

APÊNDICE C
Versão em Inglês do Estudo II

High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men

R C Melo,¹ R J Quitério,¹ A C M Takahashi,¹ E Silva,² L E B Martins,³ A M Catai¹

¹ Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil; ² Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP, Brasil; ³ Faculdade de Educação Física, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Correspondence to:
Dr A M Catai, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico - Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brasil; mcatai@power.ufscar.br

Accepted 22 May 2007
Published Online First
11 June 2007

ABSTRACT

Background: Evaluation of non-pharmacological therapies that improve autonomic control of the heart rate in older subjects has a clinical significance, because reduced heart rate variability (HRV) can be associated with higher cardiovascular morbidity and mortality rates.

Objective: To investigate if strength training improves cardiac autonomic control in healthy older men.

Methods: The HRV of nine older healthy men (mean age 62 (2.0) years) was evaluated before and after 12 weeks of isokinetic eccentric strength training (2 days/week, 2–4 sets of 8–12 repetitions at 75–80% peak torque, involving knee flexion and extension. Electrocardiogram was continuously recorded for 15 min at rest, in supine and seated positions, before and after the strength training period. To estimate strength gains, the eccentric peak torque of the dominant leg was measured at 60u/s by the same isokinetic dynamometer.

Results: Mean systolic blood pressure decreased (123.78 (8.3) to 117.67 (10.2) mmHg, *p*, 0.05) and peak torque increased (extension 210.02 (38.5) to 252.71 (60.9) N.m; flexion: 117.56 (25.1) to 132.96 (27.3) N.m, *p*, 0.05) after the strength training. The frequency domain indices showed a significant training effect (*p*, 0.05), since low frequency in normalised units and low frequency/high frequency ratio increased (supine, 57 (14) to 68 (14), 1.56 (0.85) to 2.35 (1.48); seated, 65 (15) to 74 (8.0), 2.48 (1.09) to 3.19 (1.31), respectively), and high frequency in normalised units decreased (supine, 43 (14) to 32 (14); seated, 35 (15) to 26 (8)) after the training period.

Conclusion: The results of the present investigation suggest that high eccentric strength training performed by healthy older men increases peak torque and reduces systolic blood pressure. However, an autonomic imbalance towards sympathetic modulation predominance was induced by an unknown mechanism.

Heart rate variability (HRV), used as a non-invasive tool to analyse the influence of the autonomic nervous system on the heart,¹ decreases with aging as a consequence of parasympathetic reduction and sympathetic modulation predominance.² This fact has an important clinical impact on the elderly, because reduced HRV can be associated with higher cardiovascular morbidity and mortality rates.³

On the other hand, long-term aerobic training seems to improve the HRV in older men^{4–6} and, consequently, could be considered as a non-pharmacological cardio-protective therapy.⁴ In fact, aerobic exercise plays an important role in the maintenance of physical working capacity in the elderly,⁷ but the effects of aging on the muscular system (that is, the loss of muscular mass and

reduction in muscle strength and power) can only be reduced by resistance training.⁸ In addition to muscular function improvement, strength training appears to decrease resting blood pressure in normotensive adults⁹ and in hypertensive older subjects.¹⁰ However, the effects of resistance training on HRV remain under-investigated.

It seems reasonable that this type of exercise could have an effect on cardiac autonomic control, yet the mechanism involved is still unknown. Taylor et al¹⁰ reported that handgrip isometric training, with contractions at 30% of the maximum voluntary force, was capable of reducing resting blood pressure and increasing vagal modulation in older subjects with hypertension. In contrast, other authors^{11–13} did not observe any changes in HRV after resistance training.

Considering that progressive resistance training, which has been widely used to improve muscle mass and strength in the elderly,⁸ could modify coronary risk factors,¹⁴ we hypothesised that strength training would induce some changes on cardiac autonomic control, towards vagal modulation predominance. Thus, the purpose of the present study was to investigate the effects of strength training on cardiac autonomic control in healthy older men.

METHODS

Subjects

Twenty eight apparently healthy older men (age 60–69 years old) volunteered to participate in this study, but only nine of them were able to participate and/or complete the strength training. The remaining nine subjects (mean age 62 (2.0) years) were in good health based on clinical and physical examination and laboratory tests that included a standard ECG, maximum exercise test conducted by a physician, chest x ray, total blood count, urinalysis and clinical biochemical screen test. Subjects were excluded if they were current smokers, were taking any type of medication, or if they had participated in a regular strength training programme in the six months before initiation of the study. The subjects were informed about the experimental procedures and signed an informed consent form, approved by the ethics committee of the institution, to participate in the study. All subjects were evaluated at the same time of day in order to avoid different responses of physiological variables due to circadian changes. The experiments were carried out in a climatically controlled room at 22–23°C and relative air humidity at 50–60%, and performed on different days separated by a five-day interval. Before the day of the experiment, the subjects were taken to the experimental

room for familiarisation with the procedures and the equipment to be used. Each subject had been oriented to avoid caffeinated and alcoholic beverages and to not perform moderate or heavy exercise on the day before the application of the protocols. Before beginning the test on each experimental day, the subjects were interviewed and examined to confirm their state of good health, the occurrence of a normal night's sleep, and to confirm that the control conditions (heart rate and systemic blood pressure) were within normal range.

Peak oxygen uptake ($V_{O_2\text{peak}}$)

To confirm that subjects were classified in the same functional class, $V_{O_2\text{peak}}$ was determined during an incremental cycle ergometer exercise to exhaustion using a metabolic analyser (CPX-D, Medical Graphics, St Paul, MN, USA).

Heart rate variability

First, the subjects were maintained at rest for 20 min to allow the heart rate to return to control conditions. Then, 15 min of ECG data were obtained while the subjects rested quietly, breathing spontaneously, in supine and seated positions. During the experiments the subjects were monitored at the CM5 lead to register heart rate and R-R intervals (intervals between R waves on ECG). The ECG and heart rate were obtained from a one-channel heart monitor (TC 500, ECAFIX, São Paulo, SP, Brazil) and processed using an analog-digital converter Lab.PC+ (National Instruments, Co, Austin, TX, USA), which represents an interface between the heart monitor and a microcomputer. The signals were recorded in real time after analogue to digital conversion at a sampling rate of 500 Hz and the R-R intervals (ms) were calculated on a beat-to-beat basis using customised software.¹⁵

The HRV was analysed by the time and frequency domain methods. In the time domain, the R-R intervals were analysed by the RMSSD index, which corresponds to the square root of the mean sum of the squares of the difference between adjacent normal R-R intervals in the record divided by the number of R-R intervals within a given time minus one. Previous to the frequency domain analysis, the highest stability section RR intervals, which included at least a minimum of 5 min, were selected for HRV analysis as the criterion required for application of the spectral methods (that is, Fast Fourier Transform). Then, the power spectral components were obtained at low (0.04–0.15 Hz), and high (0.15–0.4 Hz) frequencies, in absolute units (ms^2/Hz), and the normalised units (nu) were computed by dividing the absolute power of a given low or high frequency component (ms^2/Hz) by the total power, after subtracting from it the power of the component with a frequency range between 0 and 0.03 Hz—that is, very low frequency—and then multiplying this ratio by 100. The low/high frequency ratio was also measured.¹

Isokinetic peak torque

To estimate strength gains in response to the strength training programme, isokinetic eccentric knee extension and flexion peak torque were measured before and after training. Eccentric knee extension and flexion peak torque of the dominant leg were tested at 60°/s, through a range of 90° to 30° knee flexion and were determined using an isokinetic dynamometer (Biodex Multi Joint System III, Biodex Medical System Inc, Shirley, NY, USA). Before testing, the subjects performed a 3-min light warm-up on a cycle ergometer followed by stretching of the quadriceps and hamstring muscles. After that, they were

positioned on the dynamometer's chair (seat back angle 85°) and were stabilised using pelvis, chest and thigh straps. The subjects performed three sets of five maximal eccentric cycles, with a resting period of 120 s between each set. During the maximal effort trials, they were motivated with loud and consistent verbal encouragement. The highest value obtained of all maximum efforts was used as the peak torque value (N.m).

Training programme

The strength training programme consisted of 2–4 sets of bilateral knee eccentric flexion and extension on the same isokinetic dynamometer cited above. Subjects trained for two days/week for 12 weeks and performed 8–12 repetitions with resistance equaling approximately 75–80% peak torque; each set was followed by a 2-min rest period. Peak torque was measured at the beginning of the training period and every two weeks thereafter until the training period was completed. Each training session started with a light, 3-min warm-up on a cycle ergometer followed by supervised stretching of the quadriceps and hamstring muscle groups. The non-invasive blood pressure measurement was taken before and after each exercise.

Statistical analysis

Changes in weight, body mass index (BMI), blood pressure and peak torque were assessed by t test for dependent samples. HRV indices (RMSSD, total power, low and high frequency in absolute units) were logarithmically transformed to correct the distribution skewness. The effect of strength training on HRV indices in the supine and seated positions was assessed by two-way ANOVA for repeated measures. All data are presented as mean (SD) and the level of significance was set at p , 0.05.

RESULTS

As shown in table 1, no changes in weight, BMI, diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were observed after the strength training. However, systolic blood pressure (SBP) decreased after strength training (123.78 (8.3) to 117.67 (10.2) mmHg, p , 0.05).

The oxygen uptake test showed that subjects had an "average" aerobic capacity ($V_{O_2\text{peak}}$ 25.93 (4.7)) according to the American Heart Association standards.¹⁶ The strength training increased the extension and flexion peak torque in 20% (210.02 (38.4) to 252.71 (60.95) N.m) and 13% (117.56 (25.1) to 132.96 (27.27) N.m), respectively (p , 0.05) as shown in table 1.

Table 1 Subjects' characteristics

	Before training	After training
Age (years)	62 (2.00)	–
Height (cm)	1.69 (0.05)	–
Weight (kg)	72.52 (7.67)	73.56 (6.88)
BMI (kg/m^2)	25.43 (1.92)	25.78 (1.32)
SBP (mmHg)	123.78 (8.28)	117.67 (10.21)*
DBP (mmHg)	81.44 (6.13)	79.44 (7.16)
MAP (mmHg)	95.54 (6.73)	92.17 (7.98)
$V_{O_2\text{peak}}$ ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$)	25.93 (4.76)	–
Extension peak torque (N.m)	210.02 (38.46)	252.71 (60.95)*
Flexion peak torque (N.m)	117.56 (25.07)	132.96 (27.27)*

Data are reported as mean (SD).

DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure; $V_{O_2\text{peak}}$, peak of oxygen uptake.

* p , 0.05.

Table 2 Pre- and post-training analysis

	Pre-training		Post-training		p Values		
	Supine	Seated	Supine	Seated	T	C	I
Time domain							
HR (bpm)	61.75 (10.6)	62.30 (11)	65.13 (8.6)	66.03 (8.6)	0.15	0.44	0.85
LogRMSSD	3.17 (0.63)	3.24 (0.61)	2.97 (0.48)	2.87 (0.38)	0.18	0.94	0.41
Frequency domain							
LogTP	7.11 (1.0)	7.07 (0.9)	7.27 (1.2)	6.70 (0.7)	0.46	0.80	0.23
LogLF	5.63 (1.2)	5.68 (1.3)	6.05 (1.1)	5.66 (0.8)	0.57	0.70	0.26
LogHF	5.34 (1.0)	4.90 (0.8)	5.39 (1.1)	4.58 (0.7)	0.18	0.74	0.37
LF (nu)	57 (14)	65 (15)	68 (14)	74 (8.0)	0.04	0.27	0.78
HF (nu)	43 (14)	35 (15)	32 (14)	26 (8.0)	0.04	0.21	0.72
LF/HF	1.56 (0.85)	2.48 (1.09)	2.35 (1.48)	3.19 (1.31)	0.03	0.17	0.83

C, condition effect (supine position vs seated position); HF, high frequency; HR, heart rate; I, interaction between training and position effects; LF, low frequency; LF/HF, low frequency/high frequency ratio; nu, normalised units; RMSSD, square root of the mean squared difference of successive R-R intervals; T, training effect (pre- vs post-training); TP, total power. Data are reported as mean (SD).

No changes were observed in heart rate and logRMSSD for all effects studied (that is, training effect, position effect and interaction between training and position). In addition, only the frequency domain indices in normalised units and LF/HF ratio showed significant training effects (p , 0.05), since low frequency and LF/HF increased (supine, 57 (14) to 68 (14) nu, 1.56 (0.85) to 2.35 (1.48); seated, 65 (15) to 74 (8.0) nu, 2.48 (1.09) to 3.19 (1.31), respectively), and high frequency decreased (supine, 43 (14) to 32 (14) nu; seated, 35 (15) to 26 (8) nu) after the training period. No additional effects were observed in these indices (table 2).

DISCUSSION

The present study investigated the effects of strength training on the cardiovascular variables of blood pressure and HRV indices in healthy older men. Strength training decreased the SBP and, on the other hand, increased the sympatho/vagal balance. Similar effects on HRV have not been reported before. The present results are very important as resistance training is recommended and widely used in cardiovascular rehabilitation of patients that commonly have reduced HRV.

A recent meta-analysis study reported that progressive resistance exercise decreases resting systolic and diastolic blood pressure in normotensive adults.⁹ Similarly, Ray and Carrasco¹⁷ and Taylor et al¹⁰ evaluated the effects of isometric handgrip training on the cardiovascular system of normotensive young and hypertensive older adults, respectively. The first study found reduction in DBP (, 5 mmHg) and MAP (, 4 mmHg), while the second¹⁰ reported a reduction in SBP (, 19 mmHg) and in MAP (, 11 mmHg). It is important to note that the heart rate remained unchanged in both studies. Although the present study included normotensive healthy older adults, our results are in accordance, in part, with the studies cited above. The strength training performed by our subjects reduced the SBP (, 6 mmHg) without altering the DBP, MAP and heart rate.

It is well established in the literature that strength training improves muscle mass, strength and power, independent of gender and age.¹⁸ The ACSM¹⁸ recommends that both concentric and eccentric muscle actions must be included in strength training programmes. However, eccentric muscle action produces great force per unit of muscle size and is more neuromuscularly efficient, less metabolically demanding and more conducive to hypertrophy.¹⁸ Additionally, studies have reported that this kind of muscle action produces less

cardiovascular demand in comparison to concentric action.^{19–20} Thus, the “high force, low cost” abilities of eccentric exercise are thought to be suitable for elderly subjects engaging in resistance training.^{21–22} Considering the statements above, we chose to study eccentric action with the objective of increasing muscular strength without overloading the cardiovascular system.

The increase of extension and flexion peak torque, observed in the present study, were expected and in partial accordance with the literature.^{23–26} However, the experimental designs used in the literature cited above made data comparison between the studies difficult, because almost all of these studies used dynamic machines to train the subjects (that is, concentric and eccentric actions) and evaluated only the concentric peak torque of knee extension.^{23–25} To our knowledge, only a recent study conducted by Symons et al²⁶ compared changes in strength in response to isokinetic eccentric training to those elicited by isometric and isokinetic concentric training in older adults of both genders. After 12 weeks of strength training (three sets of 10 repetitions at 100% of knee extension peak torque), the authors observed an increase of 26% in force production for the eccentric group. Increases in peak torque were also noted in the present study, but the magnitude of knee extension peak torque gain was only 20% and lower than that observed by Symons et al.²⁶ However, these differences were expected because the intensity used in our study (75–80% of peak torque) was also lower than that used in the Symons study (100% of peak torque).

In relation to HRV, the modification observed in the present study was unexpected and is in contrast both to the beneficial changes reported for long-term aerobic training^{4–6} and to the absence of modification reported for strength training.^{11–13} As there are few studies in the literature relating the effect of strength training to HRV, results remain controversial. Recently, Madden et al¹³ confirmed the hypothesis that aerobic training would have a beneficial effect on HRV while six months of whole-body strength training (three sets of 8–12 repetitions at 85% of one repetition maximum (1RM)) would have no effect in healthy older women. Similarly, Forte et al¹¹ and Cooke and Carter¹² found no modifications in the HRV indices after 16 weeks of dynamic resistance training on a cycle ergometer in healthy older women and after eight weeks of high-intensity whole-body strength training (75–80% 1RM) in young adults, respectively. In contrast, only Taylor et al¹⁰ found improvement of vagal modulation after 10 weeks of

isometric handgrip training (30% of the maximum voluntary contraction) in older adults with hypertension. It is important to note that in all non-trained control groups of these studies,^{10 12 13} the HRV remained unchanged during the period of experimental procedures. Thus, we believe that the absence of a control group does not affect the present findings because the literature also reports that the HRV of older men and women did not modify over a 12-month control period.⁵ Finally, although the differences between the experimental designs and the populations of the studies cited above made comparison with our results difficult, these facts do permit us to raise some suppositions to explain our findings.

It is possible that strength training performed at high intensity, which is necessary to bring great improvements in the muscle mass and strength, causes structural modifications in the arterial wall^{27 28} and/or changes in the plasma concentration of catecholamines.²⁹ It is known that during each bout of resistance exercise, arterial blood pressure achieves high values.³⁰ The acute intermittent elevations of arterial blood pressure, observed during strength exercise, would cause modifications in the arterial structure leading to an increase in arterial stiffness²⁷ and a decrease in arterial compliance²⁸ in young adults. In addition, intense strength training would be a strong stimulus to increase sympathetic nervous system modulation that is confirmed by increased plasma catecholamines.^{29 31} As both increased arterial wall stiffness³² and increased catecholamine levels³³ are negatively associated with cardiac vagal modulation, modifications of the autonomic control confirmed by sympathovagal imbalance would be possible within a heavy strength training programme.

However, we do not believe that the present results are associated with increased arterial wall stiffness as our strength training programme diminished the SBP, an important variable directly related to arterial wall stiffness in the elderly.³⁴ Moreover, a recent study³⁵ showed improvement of endothelial function, confirmed by the increase of NO levels (a potent vasodilator), and no modifications of central arterial stiffness in older men submitted to strength training. Thus, taking into account that HRV was modified towards sympathetic modulation predominance, increased catecholamine levels seem to be the most probable mechanism that could explain the changes presented. In fact, an elevation of basal heart rate is also an expected consequence of increased catecholamines. However, we must consider that the aging process reduces β -adrenergic responsiveness³⁶ and may explain the unchanged basal heart rate observed in the present study.

Additionally, there are some important limitations to this study that should be emphasised. First, there was no control group that remained sedentary during the training period. Second, endothelial function and plasma catecholamine level measurements were not performed. Therefore, our experimental design only permits us to make suppositions about the mechanisms involved in the change in HRV after a high strength training programme. It is well established that strength training produces beneficial effects on the musculoskeletal system, but its effects on cardiac autonomic modulation remain unclear. However, the present study does at least lead us to reconsider what the best resistive training prescription (that is, intensity, frequency, volume and muscle action) is for older adults, because a 12-week high strength training programme, that was performed only two days per week and localised in the leg, has produced unfavourable effects on HRV, an important indicator of cardiac health.

What is already known on this topic

- c Recent studies have reported that strength training does not change heart rate variability in healthy young and older subjects.
- c There are no studies in the literature that have investigated the influence of eccentric strength training on heart rate variability in healthy older subjects.

What this study adds

- c Short-term eccentric strength training changes the autonomic control of heart rate towards sympathetic modulation predominance in healthy older subjects.
- c These results suggest that high eccentric strength training has unfavourable effects on heart rate variability, and we should reconsider the best resistive training prescription for the elderly.

CONCLUSIONS

The results of the present investigation suggest that eccentric strength training, performed by healthy older men, increases peak torque and reduces SBP. However, it also causes an autonomic imbalance towards sympathetic modulation predominance, produced by a mechanism that is not yet identified. Therefore, further studies on the effect of eccentric exercise in different populations are needed.

Acknowledgements: The authors are grateful to the Dr T F Salvini for authorising the use of the isokinetic dynamometer. This work was funded by CAPES and FAPESP (05/54838-9).

Competing interests: None declared.

REFERENCES

1. Task Force of the European Society of Cardiology of the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
2. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990;81:1803–10.
3. Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–71.
4. De Meersman RE. Heart rate variability and aerobic fitness. *Am Heart J* 1993;125:726–31.
5. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J* 1999;138:567–76.
6. Melo RC, Santos MDB, Silva E, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1331–8.
7. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al. A 30-year follow-up of the Dallas bed rest and training study. II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation* 2001;104:1358–66.
8. Mazzeo RS, Cavanagh P, Evans WJ, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:992–1008.
9. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838–43.
10. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, et al. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:251–6.
11. Forte R, Vito G, Figura F. Effects of dynamic resistance training on heart rate variability in healthy older women. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:85–9.
12. Cooke WH, Carter JR. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovascular baroreflex sensitivity in young healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2003;93:719–25.

13. Madden KM, Levy WC, Stratton JR. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. *Clin Invest Med* 2006;29:20–8.
14. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription. *Circulation* 2000;101:828–33.
15. Silva E, Catai AM, Trevelin LC, et al. Design of computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise [abstract]. *Phys Med Biol* 1994;33:409.
16. Cooper CB, Storer TW. Exercise testing & interpretation: a practical approach. Port Chester, NY, USA: Cambridge University Press, 2001.
17. Ray CA, Carrasco DI. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:245–9.
18. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:364–80.
19. Horstmann T, Mayer F, Fischer J, et al. The cardiocirculatory reaction to isokinetic exercises in dependence on the form of exercise and age. *Int J Sports Med* 1994;15:50–5.
20. Overend TJ, Versteegh TH, Thompson E, et al. Cardiovascular stress associated with concentric and eccentric isokinetic exercise in young and older adults. *J Gerontol* 2000;55:177–82.
21. Hortobágyi T, DeVita P. Favorable neuromuscular and cardiovascular responses to seven days of exercise with an eccentric overload in elderly women. *J Gerontol* 2000;55:B401–B410.
22. LaStayo PC, Ewy GA, Pierotti DD, et al. The positive effects of negative work: increased muscle strength and decreased fall risk in a frail elderly population. *J Gerontol* 2003;58:419–24.
23. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988;64:1038–44.
24. Fatouros IG, Taxildaris K, Tokmakidis SP. The effect of strength training, cardiovascular training and their combination on flexibility of inactive older adults. *Int J Sports Med* 2002;23:112–19.
25. Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, et al. Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in old age. *Acta Physiol Scand* 2003;177:69–78.
26. Symons TB, Vandervoort AA, Rice CL, et al. Effects of maximal isometric and isokinetic resistance training on strength and functional mobility in older adults. *J Gerontol* 2005;60:777–81.
27. Bertovic D, Waddell TK, Gatzka CD, et al. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 1999;33:1385–91.
28. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 2004;110:2858–63.
29. Pratley R, Nicklas B, Rubin M, et al. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65 yrs-old men. *J Appl Physiol* 1994;76:133–7.
30. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985;58:785–90.
31. Raastad T, Glomsdeller T, Bjoro T, et al. Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:54–63.
32. Jensen-Urstad K, Reichard P, Jensen-Urstad M. Decreased heart rate variability in patients with type I diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J Intern Med* 1999;245:57–61.
33. Eller NH. Total power and high frequency components of heart rate variability and risk factors for atherosclerosis. *Auton Neurosci* 2007;131:123–30.
34. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: A "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139–46.
35. Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. *Br J Sports Med* 2006;40:867–9.
36. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346–35.

Stay a step ahead with Online First

We publish all our original articles online before they appear in a print issue. This means that the latest clinical research papers go straight from acceptance to your browser, keeping you at the cutting edge of medicine. We update the site weekly so that it remains as topical as possible. Follow the Online First link on the home page and read the latest research.

APÊNDICE D
Estudo IV: Trabalho Vinculado a Tese de Doutorado

DETERMINAÇÃO DO LIMIAR DE ANAEROBIOSE DE IDOSOS SAUDÁVEIS: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES MÉTODOS

POZZI LG¹, MELO RC¹, QUITÉRIO RJ^{1,2}, MILAN LA³, DINIZ CAR³, DIAS TCM³, OLIVEIRA L¹,
SILVA E² E CATAI AM¹

¹ Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, São Carlos, SP - Brasil

² Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP - Brasil

³ Departamento de Estatística, UFSCar, São Carlos, SP - Brasil

Correspondência para: Luis Gustavo Pozzi, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF), Dep. de Fisioterapia, UFSCar, Via Washington Luís, km 235, CP 676, CEP 13565-905, São Carlos, SP - Brasil

Recebido: 09/02/2006 – Aceito: 01/06/2006

RESUMO

Objetivo: Determinar o limiar de anaerbiose (LA) pelo método ventilatório (visual gráfico), pelos modelos matemáticos, Heteroscedástico e Hinkley, aplicados aos conjuntos de dados de frequência cardíaca (FC), RMS do sinal mioelétrico (*Root Mean Square*) e VCO_2 e comparar o LA obtido pelos três métodos. Metodologia: Foram estudados 9 idosos ativos ($61,4 \pm 1,8$ anos) durante teste de exercício físico dinâmico contínuo do tipo rampa, em cicloergômetro, com incrementos de potência variando de 10 a 15 Watts/min. Foram coletados os dados de FC batimento a batimento, eletromiografia de superfície do músculo vasto lateral e variáveis ventilatórias respiração a respiração. Após a aplicação dos modelos matemáticos e identificados os pontos de quebra de comportamento, foram registrados neste momento os valores de potência, VO_2 e FC, comparados e correlacionados aos obtidos pelo método visual gráfico (padrão ouro). Foi utilizado o teste de *Friedman* para comparações múltiplas e o teste de correlação de *Spearman* (nível de significância de 5%). Resultados: Não foram encontradas diferenças significantes, em relação ao padrão ouro, entre os valores de potência, VO_2 e FC, no momento do LA identificado pelos diferentes modelos. Foram encontradas correlações significantes entre os valores de FC identificados pelos modelos matemáticos entre os valores de VO_2 quando identificados pela frequência cardíaca e de potência somente quando identificada pelo modelo de Hinkley aplicado aos dados de RMS do sinal mioelétrico. Conclusões: No grupo estudado, os modelos matemáticos mostraram-se adequados na determinação não-invasiva do LA, sendo que ambos ajustaram-se melhor aos dados de FC, seguido pela VCO_2 e RMS.

Palavras-chave: limiar de anaerbiose, modelos matemáticos, idosos.

ABSTRACT

Determination of Anaerobic Threshold in Healthy Elderly People: Comparison Between Different Methods

Objective: To determine the anaerobic threshold by the graphic visual ventilatory method and the Hinkley and heteroscedastic mathematical models, applied to heart rate, myoelectric root mean square (RMS) signal and VCO_2 datasets, and to compare the anaerobic threshold obtained by the three methods. Method: Nine active elderly subjects were studied (aged 61.4 ± 1.8 years) during a ramp-load continuous dynamic physical exercise test on a cycle ergometer, with power ranging from 10 to 15 Watts/min. Beat-to-beat heart rate data, electromyographic data from the surface of the vastus lateralis muscle, and breath-to-breath ventilatory data were collected. After applying mathematical models and identifying the behavioral shift points, these power levels, heart rates and VO_2 values were noted and these were compared and correlated with those obtained by the graphic visual model (gold standard). The Friedman test for multiple comparisons and the Spearman correlation test were utilized (significance level: 5%). Results: No significant differences were found in relation to the gold standard, between the power levels, VO_2 values and heart rates at the anaerobic threshold identified by the different models. Significant correlations were found between the heart rates identified by the mathematical models, between the VO_2 values identified by the heart rates, and between power rates only when identified by the Hinkley model applied to myoelectric RMS signal data. Conclusion: In this study group, the mathematical models were shown to be adequate for non-invasively determining the anaerobic threshold. Both models worked

APÊNDICE E
Estudo V: Trabalho Não Vinculado a Tese de Doutorado

Abstract do artigo submetido para a revista: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* em Maio de 2008.

Cardiovascular Responses during Isometric Exercise in Phase III Cardiac Rehabilitation

Patients. R.C. Melo¹, M.F. Mello¹, E.I. Fujii¹, M.D.B. Santos-Hiss^{1,2}, E. Silva³, A. Borghi-Silva¹, A.M. Catal¹. ¹Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos-UFSCar, SP, Brazil. ²Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP, SP, Brazil ³Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP, SP, Brazil.

Abstract

Cardiovascular responses to different isometric contractions were evaluated in 12 patients (63 ±3.3 years; mean ±SE) participants in the cardiac rehabilitation phase III. Heart rate variation (Δ HR) was evaluated during maximal (MVC; during five and ten seconds) and submaximal (SMVC; 30 and 60% of MVC-5, until muscular exhaustion) voluntary contractions, using a handgrip dynamometer. Additionally, the RMSSD (representative index of vagal activity) was calculated at resting (pre-contraction), at last 30 seconds of SMVC and recovery (post-contraction). Δ HR was high in MVC-10 vs. MVC -5 (17±1.6 vs. 12±1.2 bpm, P<0.05) and in SMVC-60 vs. SMVC-30 (19±1.7 vs. 15±1.5 bpm, P<0.05). However, results for MVC-10 showed a similar Δ HR when compared to results for SMVC (P>0.05). RMSSD decreased (P<0.05) during the isometric contraction for SMVC-30 (30%= 28±4.9 vs. 13±2.5 ms) and SMVC-60 (60%= 26±5.3 vs. 10±1.2 ms), but returned to baseline values as the contraction was interrupted. In patients with cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors, low intensity isometric contraction, maintained over long periods of time, presents the same effects on the cardiovascular system compared to a briefly high intensity or maximal isometric effort.

Key-words: Isometric exercise, Heart rate, Cardiac rehabilitation, Autonomic control

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)