Alex Rey Norberto

**Modulação autonômica da frequência cardíaca e risco
cardiovascular em mulheres na pós-menopausa**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de mestre

Programa de Pós-Graduação em
Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo

Orientadora: Prof^a Dra. Isabel Cristina
Esposito Sorpreso

**São Paulo
2019**

Alex Rey Norberto

**Modulação autonômica da frequência cardíaca e risco
cardiovascular em mulheres na pós-menopausa**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de mestre

Programa de Pós-Graduação em
Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo

Orientadora: Prof^a Dra. Isabel Cristina
Esposito Sorpreso

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Norberto, Alex Rey

Modulação autonômica da frequência cardíaca e risco
cardiovascular em mulheres na pós-menopausa / Alex
Rey Norberto. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Isabel Cristina Esposito Sorpreso.

Descritores: 1.Pós-menopausa 2.Doenças
cardiovasculares 3.Sistema cardiovascular
4.Modulação autonômica da frequência cardíaca
5.Sistema nervoso autônomo 6.Variabilidade da
frequência cardíaca

USP/FM/DBD-377/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Eu dedico este material científico para todas as pessoas que me incentivaram, além de dividirem parte dos desafios paralelos inerentes à dedicação de iniciar na ciência no Brasil. De maneira que parte deste material foi produzido por minha mãe, Teresa Rey e por Ana Carolina.

Não poderia deixar de homenagear os professores que sempre estiveram abertos para ouvir, pacientemente, e discutir minhas ideias, auxiliando a canalizar as energias com menos dispersão. Dentre eles, Prof. Vitor Valenti da Unesp Marília, Prof. Rodrigo Daminello e Prof. Jorge de Oliveira Echeimberg da FMABC.

Ser pesquisador é representar uma sociedade nos questionamentos e soluções para o cotidiano. Sendo assim, fazer parte de um grupo de pesquisas é ter o privilégio de ampliar a visão sobre tais questionamentos, dos anseios banais aos disruptivos. Sob este pensamento, o grupo de Delineamento de Pesquisa e Escrita Científica da Faculdade de Medicina do ABC e seu idealizador, Prof. Luis Carlos de Abreu, merecem espaço em minha homenagem neste material científico, pois o grupo traduz para ciência a heterogeneidade brasileira, tanto nas discussões como nas pessoas que o integram.

Em caráter especial, fica minha homenagem ao Professor Dr. Celso Ferreira. Agregar gestão de pessoas, excelência técnica, gentileza e firmeza fazem deste professor/cientista/médico um artista, enfatizando a ética em pesquisa clínica e fortalecendo as qualidades dos alunos que tem o privilégio de conversar sobre ciência com ele.

Agradecimentos

Este trabalho é oriundo de um esforço em conjunto do grupo de pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, sendo meus sinceros agradecimentos à Profa Isabel Cristina Esposito Sorpreso e ao Prof. José Maria Soares Junior, que além do suporte teórico e estrutural, confiaram em mim, abrindo as portas da Faculdade de Medicina da USP. Ainda, agradeço à toda equipe do Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas/SP, pela ajuda e receptividade.

Um agradecimento especial para “Soninha”, Célia, “Jô” e Lucinda, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia no 10º andar do HC/SP. Sem a ajuda e atenção delas, o caminho teria sido mais árduo, sem dúvida.

Não poderia deixar de agradecer os esforços e a gentileza da Jéssica Menezes do grupo de Pesquisa da Profa Isabel C E Sorpreso, .

Por fim, agradeço o apoio da Coordenação de Apoio de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Normalização Adotada

Este texto foi elaborado de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Estágios da vida reprodutiva e não reprodutiva.....	21
2.1.1 Evolução dos estágios segundo STRAW	21
2.1.2 Pós-menopausa e sintomas menopausais	22
2.1.3 Pós-menopausa e função neuroendócrina	24
2.2 Modulação autonômica da frequência cardíaca	26
2.2.1 Sistema nervoso autonômico e sistema cardiovascular	26
2.2.3 Variabilidade da frequência cardíaca	29
2.3 Pós-menopausa e modulação autonômica da frequência cardíaca	36
2.3.1 Pós-menopausa e modulação autonômica da frequência cardíaca	37
3 OBJETIVO.....	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 MÉTODO.....	42
4.1 Desenho do estudo	42
4.2 População... ..	42
4.2.2 Procedimento de coleta de dados	44
4.3.1 Captação dos intervalos R-R.....	45
4.4 Variáveis.....	47
4.4.1 Identificação da variabilidade da frequência cardíaca	47
4.4.2 Índices lineares e não lineares.	49
4.4.3 Identificação do índice de massa corpórea	50
4.4.4 Identificação do Escore de Risco Cardiovascular em 10 anos de Framingham	50
4.5 Análise estatística	51

5 RESULTADOS	54
5.1 Caracterização da população	54
5.2 Resultados dos fatores de risco cardiovascular.....	55
5.3 Resultados da variabilidade da frequência cardíaca	56
5.4 Resultados da associação entre índices da modulação autonômica da frequência cardíaca, risco cardiovascular e variáveis clínicas.	
59	
6 DISCUSSÃO.	66
7 CONCLUSÃO.....	76
8 REFERÊNCIAS.....	78
Apêndice	
Anexo	

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Dez períodos da mulher, reprodutivo e não reprodutivo	22
FIGURA 2 – Representação da inervação do sistema nervoso simpático e parassimpático	28
FIGURA 3 – Representação das ondas do eletrocardiograma	30
FIGURA 4 – Intervalos R-R distribuídos no tempo	30
FIGURA 5 – Índices lineares no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca	32
FIGURA 6 – Representação da decomposição de sinais	33
FIGURA 7 – Índices lineares no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca	34
FIGURA 8 – Representação da classificação dos intervalos R-R em símbolos e seus grupos	35
FIGURA 9 – Padrões de classificação da dinâmica simbólica	35
FIGURA 10 – Fluxograma das mulheres avaliadas para o projeto	43
FIGURA 11 – Foto ilustrativa da captação dos impulsos elétricos do coração, utilizando Polar RS800CX	46
FIGURA 12 – Fluxograma dos procedimentos da coleta de dados	46
FIGURA 13 – Etapas de identificação e análise de dados da VFC	47
FIGURA 14 – Correlação do índice rMSSD com a idade (A) e tempo de pós-menopausa (B) e sua respectiva média móvel das mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC/FMUSP	60
FIGURA 15 - Regressão linear do tempo de menopausa (A) e idade (B) com índice rMSSD em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP	62
FIGURA 16 - Correlação do tempo de menopausa (A) e idade (B) com risco cardiovascular de Framingham em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP	63
FIGURA 17 - Correlação da idade com tempo de menopausa das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características sócio-demográficas e clínicas das mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC/FMUSP	55
TABELA 2 – Parâmetros de risco cardiovascular das mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC/FMUSP	56
TABELA 3 – Índices da modulação autonômica da frequência cardíaca das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP	58
TABELA 4 – Correlação dos fatores de risco cardiovascular e do estado menopausal com os índices da modulação autonômica da FC em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP	59
TABELA 5 - Correlação da média móvel do índice rMSSD e FRS com idade, tempo de PM e idade da menopausa das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
bpm	Batimento por minuto
FC	Frequência cardíaca
Hz	Hertz
HF	Alta frequência (<i>high frequency</i>)
IMC	Índice de massa corpórea
FSH	Hormônio folículo estimulante
Kg	Quilograma
LH	Hormônio luteinizante
LF	Baixa frequência (<i>low frequency</i>)
m	Metro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundo
n	Tamanho amostral
PA	Pressão arterial
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50ms
RR	Intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos
RMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR normais sucessivos
SD1	Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento
SD2	Desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo
SDNN	Desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SDRR	Desvio padrão dos intervalos RR
SNA	Sistema nervoso autônomo
TINN	Interpolação triangular dos intervalos RR
un	Unidade normalizada
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Muito baixa frequência (<i>very low frequency</i>)
FRS	Escore de risco de Framingham (<i>Framingham Risk Score</i>)
IMK	Índice menopausal de Kupperman-Blatt
UPM	Último período menstrual
RC	Risco cardiovascular
PM	Pós-menopausa
PMP	Pós-menopausa precoce
PMT	Pós-menopausa tardia
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)

STRAW	Sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo em mulheres (<i>Study of Reproductive Ageing Women's</i>).
E ¹	Estrona
E ²	Estradiol
E ³	Estriol
DCVs	Doenças cardiovasculares
ER	Receptor de estrogênio
KNDy	Neurônios kisspeptina, neurocinina B e dinorfina
NOS	Óxido Nítrico Sintase
PI3K	Fosfoinositol-3-quinase

NORBERTO, A. R. **Modulação autonômica da frequência cardíaca e risco cardiovascular em mulheres na pós- menopausa.** Defesa de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo. São Paulo-SP. Out. 2019.

Resumo

Introdução: As mulheres no período da pós-menopausa precoce e tardia apresentam diferenças clínicas, como tempo de menopausa e intensidade dos sintomas, que influenciam a modulação autonômica da frequência cardíaca e o risco cardiovascular. A variabilidade da frequência cardíaca e o risco cardiovascular de Framingham são ferramentas clínicas de avaliação para o gerenciamento desse risco. Sabe-se que o escore de risco de Framingham possui algumas inconsistências para essa população, contudo existe uma lacuna na literatura sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca associada ao Framingham em mulheres na pós-menopausa.

Objetivo: Avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca e o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia.

Método: Estudo transversal e analítico desenvolvido no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC/FMUSP no período de janeiro a dezembro de 2018. A casuística incluiu 34 mulheres acima de 40 anos com diagnóstico de pós-menopausa, divididas em dois grupos: (1) pós-menopausa precoce (16) e (2) pós-menopausa tardia (18). Todas preencheram ficha sociodemográfica, clínica e o Índice Menopausal de “*Kupperman-Blatt*”. A captação dos intervalos R-R foi realizada para determinação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca. O risco cardiovascular foi obtido por intermédio do software online do estudo de Framingham. Utilizou-se análise descritiva dos dados, correlação de Spearman e Pearson, média móvel e regressão linear simples. Para a magnitude da diferença da variabilidade da frequência cardíaca aplicou-se o tamanho do efeito de Cohen's d.

Resultados: As mulheres na pós-menopausa tardia apresentaram menor modulação parassimpática da frequência cardíaca, com rMSSD de 16,60 ms, ($p<0,05$) e o risco cardiovascular de Framingham foi $4,95\pm 2,55\%$ no grupo precoce e $7,33\pm 4,38\%$ no tardia ($p=0,18$). A modulação parassimpática da frequência cardíaca associou-se ao tempo de pós-menopausa ($p<0,05$) sem associação da idade, em paralelo o rMSSD demonstrou sofrer maior influência do tempo de pós-menopausa ($r=0,75$), do que da idade ($r=0,59$). O risco cardiovascular de Framingham não se associou à modulação autonômica da frequência cardíaca e demonstrou maior influência da idade ($r=0,75$) do que do tempo de pós-menopausa ($r=0,16$).

Conclusão: A modulação parassimpática da frequência cardíaca apresenta-se diferente em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia e não se associou ao risco cardiovascular de Framingham. O risco cardiovascular de Framingham apresenta-se baixo em ambos os grupos, sem diferença entre eles. A modulação autonômica parassimpática demonstrou sofrer maior influência do tempo de pós-menopausa do que da idade enquanto o risco de Framingham demonstrou sofrer maior influência da idade.

Palavras-chave: pós-menopausa; doença cardiovascular; sistema cardiovascular; modulação autonômica da frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; heart rate variability.

NORBERTO, A. R. **Autonomic modulation of the heart rate and cardiovascular risk in postmenopausal women.** Master's Degree - Post-Graduate Program in Obstetrics and Gynecology, University of São Paulo. Sao Paulo-SP. Oct 2019.

Abstract

Introduction: Women in early and late postmenopausal have clinical differences, such as menopause time and symptoms intensity, which influence the autonomic modulation of heart rate and cardiovascular risk. Heart rate variability and Framingham cardiovascular risk are clinical assessment tools for managing this risk. The Framingham risk score is known to have some inconsistencies for this population. However, there is a lack in the literature about autonomic modulation of heart rate associated with Framingham in postmenopausal women.

Objective: To evaluate the autonomic modulation of heart rate and cardiovascular risk in early and late postmenopausal women.

Method: Analytical and cross-sectional study conducted at the Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo from January to December 2018. The sample included 34 women over 40 years with postmenopausal diagnosis, divided into two groups: (1) early postmenopause (16) and (2) late postmenopause (18). All completed the sociodemographic, clinical and Menopausal Index of "Kupperman-Blatt". R-R intervals were captured using a heart rate monitor to determine heart rate variability indices. Cardiovascular risk was obtained through the online software of the Framingham study. Descriptive data analysis, Spearman and Pearson correlation, moving average and simple linear regression were used. To quantify the magnitude of the difference in heart rate variability indices, the Cohen's d effect size was applied.

Results: Late postmenopausal women had lower parasympathetic modulation of heart rate, with rMSSD of 16.60 ms, HF ms² of 90.50 and SD1 of 11.75 ms², ($p < 0.05$) and cardiovascular risk of Framingham was $4.95 \pm 2.55\%$ in the early group and $7.33 \pm 4.38\%$ in the late group, both considered low risk ($p = 0.18$). Parasympathetic modulation of heart rate was associated with postmenopausal time ($p < 0.05$) without age association. In parallel, rMSSD was shown to be more influenced by postmenopausal time ($r = 0.75$) than age ($r = 0.59$). Framingham's cardiovascular risk was not associated with autonomic modulation of heart rate and showed greater influence of age ($r = 0.75$) than postmenopausal time ($r = 0.16$).

Conclusion: Parasympathetic modulation of heart rate is different in early and late postmenopausal women and was not associated with Framingham cardiovascular risk. Framingham's cardiovascular risk is low in both groups, with no difference between them. Parasympathetic autonomic modulation was more influenced by postmenopausal time than age, while Framingham risk was more influenced by age.

Keywords: postmenopause; cardiovascular disease; cardiovascular system; autonomic modulation of the heart rate; autonomic nervous system; heart rate variability.

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento ocasiona uma série de alterações no funcionamento do organismo¹. Uma das modificações decorrentes do envelhecimento e vivenciada pelas mulheres é a insuficiência ovariana fisiológica. A redução de folículos ovarianos é gradual causando hipoestrogenismo progressivo, sintomas menopausais e aumento do risco cardiovascular (RC)^{2,3}. Reflete-se a pós-menopausa (PM), período de vida não reprodutivo².

A PM inicia-se a partir do último período menstrual (UPM) e pode ser dividida em precoce (PMP) e tardia (PMT). O UPM, denominado menopausa, é um marco diagnosticado somente após doze meses de amenorreia^{3,4}.

A PM precoce é definida como o período de até seis anos a partir da menopausa, com níveis do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) classicamente elevados e declínio progressivo do estradiol (E^2). A fase tardia inicia-se após esse período, prolongando-se até a morte, os níveis de E^2 estabilizam abaixo de 20 pg/ml^{3,4,5}. Ainda, na fase tardia o RC aumenta, tornando-se a maior causa de morbimortalidade entre essas mulheres⁶.

Os sintomas observados na PM são: fogachos, alterações do sono e humor, distúrbios neurovegetativos, psíquicos e orgânicos, bem como alterações no sistema osteoarticular. Composto esses sintomas, destaca-se os sintomas vasomotores e, dentre esses, os fogachos que são evidenciados na literatura como o principal, sendo a marca do período. É oportuno mencionar que os sintomas vasomotores iniciam-se dois a três anos antes do UPM, podendo perdurar por mais de dez anos^{7,8}.

Sintomas vasomotores não têm fisiopatologia definida, seja em seu

surgimento, intensidade ou frequência. Uma das teorias aceita é a disfunção catecolaminérgica e serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC), mais precisamente na zona termorreguladora do hipotálamo, que desempenha papel de integrar as informações térmicas e o controle das reações termorreguladoras. A disfunção parece ser um processo de adaptação às flutuações hormonais⁷. Sabe-se que metade das mulheres experimentam esses sintomas nos períodos da PMP, reduzindo na PMT. Entretanto, aproximadamente 12% destas persistem com esses sintomas por mais de 10 anos⁷.

Uma das ferramentas clínicas mais tradicionais e aceitas para avaliação dos sintomas menopausais, é o Índice Menopausal de Kupperman-Blatt (IMK). Kupperman, em 1952, quantificou esses sintomas em onze queixas somáticas da menopausa, denominado índice da menopausa e em 1953⁹, foram descritas modificações, aperfeiçoando o índice¹⁰. Desde então, o indicador passou a ser utilizado em diversas pesquisas sobre sintomas da menopausa e aplicado até os dias atuais^{11,12,13,14,15}.

A literatura refere que nessas mulheres, sintomas vasomotores persistentes guardam relação com mortalidade por eventos cardiovasculares, sendo associados à diminuição da complacência das artérias e dilatação mediada por fluxo prejudicada, bem como aumento da reatividade cardiovascular em situações de estresse, somado a maior atividade nervosa simpática¹⁶, aludindo que mulheres com sintomas persistentes na PMT possam ser mais acometidas por eventos cardiovasculares¹⁷. Essa disfunção autonômica é observada precedendo, durante e logo após os fogachos, sendo considerado como possível *trigger* para o evento¹⁸, que podem ser desencadeados por atividades de estresse intelectual, sendo precedidos por uma reatividade

simpática^{18,19}.

Enfatizando, as disfunções autonômicas, com redução da variabilidade frequência cardíaca são associadas com risco de morte súbita e maior probabilidade de desenvolver doenças como hipertensão arterial sistêmica, além de indicador da anormal e inadequada adaptação do sistema nervoso autonômico (SNA), que pode refletir mau funcionamento fisiológico^{20,21}. Além disso, a redução progressiva do estrogênio contribui para o aumento do RC, devido suas ações cardioprotetoras em órgãos ou sistemas associados com o controle central e periférico da função cardiovascular^{22,23,24}. Dessa forma, o status de PM é considerado um fator de risco independente²⁵.

Compondo este cenário, outros fatores de risco emergem nessas mulheres, como alteração do perfil lipídico com hipercolesterolemia total, diminuição da fração relativa da lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein Cholesterol* - HDLc) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein Cholesterol* - LDLc), aumento da prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), intolerância à glicose e aumento do índice de massa corpórea (IMC)^{2,26,27,28}.

A somatória destes fatores, declínio dos hormônios ovarianos e aumento das gonadotrofinas ao envelhecimento, justificam como principal causa de morte as doenças cardiovasculares neste período de vida⁶.

Alguns fatores de risco descritos são considerados no estudo de Framingham que é reconhecido como o primeiro estudo longitudinal de Coorte com objetivo de identificar os fatores modificáveis de RC, auxiliando na concepção de uma abordagem preventiva. Desenvolveu-se então, o escore de risco de Framingham (*Framingham Risk Score* - FRS), uma ferramenta para

predição de doença vascular encefálica e coronariana em 10 anos^{29,30}. O risco é considerado baixo quando menor 10%, intermediário entre 10% e 20% e alto maior 20%, embora existam outras categorizações do nível^{30,31}.

Apesar da importância dessa ferramenta, validada na literatura, existem divergências quanto a sua acurácia em mulheres na PM, subestimando o RC nessa população^{31,32}. Aparentemente, essas mulheres têm fatores para o risco diferentes dos homens, não apenas no peso de cada variável.

Uma em nove mulheres, entre 45 e 64 anos, tem algum tipo de doença arterial coronariana, aumentando após os 50 anos em uma vez e meia e de uma em três após os 65 anos³³.

Uma vez que o estrogênio exerce proteção em diferentes órgãos e sistemas, surge o aumento da frequência de comorbidades. Em suma, o estado de saúde geral é influenciado pelo hipoestrogenismo durante a PM^{2,6,13}

Ainda que o risco de eventos cardiovasculares aumente após a menopausa, existem diferenças fisiológicas características de cada uma das fases que se seguem, tais como a presença e a maior intensidade dos sintomas menopausais, que predominam na PMP, e se reduzem na PMT, porém, a mulher se mantém mais tempo vivenciando os desafios do hipoestrogenismo durante a última fase^{2,13}.

Esse cenário repercute nas disfunções autonômicas do sistema nervoso^{17,18,34,35}. A mulher apresenta então aumento da modulação e da sensibilidade simpática, bem como diminuição parassimpática, após a menopausa^{36,37,38}. As alterações bioquímicas e de neurotransmissores no SNC, serotoninérgicas e noradrenérgicas, levam à disfunção na área termorreguladora e autonômica no hipotálamo^{7,39}, o que contribui para um aumento relativo da

atividade simpática nessa população. Nas áreas do tronco encefálico, responsáveis pela ativação simpática, a produção de espécies ativas de oxigênio fazem parte de um dos mecanismos reguladores, que parecem sofrer alterações com o hipoestrogenismo⁴⁰.

O SNA é dividido em duas partes, sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso simpático (SNS). Estes atuam no coração por intermédio de suas inervações no nódulo sinusal, atrioventricular (SNP) e miocárdio (SNS)^{21,41,42,43}.

O coração não depende de inervação externa para funcionar, no entanto está sujeito ao SNA para seu gerenciamento em resposta às necessidades criadas pelo ambiente e variações do débito cardíaco⁴⁴. Em outras palavras, existe uma atividade constante, inerente ao órgão onde o SNA por intermédio dos seus ramos parassimpático e simpático, modula essa atividade conforme oferta e demanda de outros tecidos.

Quando o controle da FC é feito predominantemente pelo sistema parassimpático, há aumento dos intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma (Intervalos R-R) e aumento das variações de tempo entre eles. Em situações de predomínio simpático os intervalos R-R e suas variações reduzem⁴⁵. Essas características são identificadas e analisadas por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), trazendo *insights* acerca da modulação autonômica da FC na saúde e na doença²¹.

A VFC pode ser quantificada por intermédio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e não lineares, no domínio do caos, para avaliar as modulações simpáticas e parassimpáticas da FC no organismo. Sugere-se que a VFC seja um importante marcador da perda da homeostase,

contribuindo para diagnósticos precoces de doenças crônicas não transmissíveis²¹.

Diante desses fatos e da importância de medidas preventivas, torna-se coerente buscar métodos não invasivos que possam melhorar a acurácia na identificação do RC nessa população. A VFC é uma abordagem viável e segura, sensível a mudanças no organismo e pode ser uma opção para aumentar a assertividade do prognóstico precoce de risco cardiovascular associado ao tempo de pós-menopausa. Permitindo assim, o monitoramento dos efeitos terapêuticos e avaliação da efetividade das possíveis intervenções.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico desta dissertação foi composto por três partes. Primeiro uma breve descrição sobre os estágios de vida reprodutiva e não reprodutiva da mulher. Essa sessão caracterizou os estágios com ênfase na pós-menopausa. Na segunda parte, foram apresentados tópicos da modulação autonômica da FC, destacando o sistema nervoso autonômico e cardiovascular, seguido da variabilidade da FC. Por último, a sessão apresenta a combinação das características da pós-menopausa e da modulação autonômica da FC em mulheres na pós-menopausa.

2.1 Estágios de vida reprodutiva e não reprodutiva da mulher

2.1.1 Evolução dos estágios segundo *Study Reproductive Aging Women's* (STRAW+10)

O início do período reprodutivo é demarcado pela menarca (primeira menstruação) e a classificação é baseada nos ciclos menstruais, endocrinologia, determinações bioquímicas, dentre outros. Este período estende-se até a transição para menopausa ^{3,4}. A transição para menopausa representa os dois últimos períodos reprodutivos da mulher e a pós-menopausa os últimos dois não reprodutivos, tendo como um marco a menopausa (UPM), sendo empregada mundialmente ^{3,4}.

A terminologia pós-menopausa foi proposta a partir de 2001 no “*Study Reproductive Aging Women's* (STRAW)” quando se estabeleceu novo sistema de classificação para o período reprodutivo e não reprodutivo da mulher em sete

estágios³.

Figura 1. Sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo da mulher - STRAW+10

Estágio	-5	-4	-3b	-3ª	-2	-1	+1ª	+1b	+1c	+2
Terminologia	Reprodutivo				Transição para menopausa		Pós-menopausa			
	Precoce	Pico	Tardia		Precoce	Tardia	Precoce		Tardia	
					Peri menopausa					
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)		3-6 anos	Restante de vida
CRITÉRIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variável para regular	Regular	Regular	Mudanças súbitas no tamanho do fluxo	Persistente variação no tamanho ≥ 7 dias, diferenças no tamanho dos ciclos consecutivos	Intervalo de amenorreia de ≥ 60 dias				
CRITÉRIO AUXILIAR										
Endócrino FSH AMH Inibina B			Baixo Baixo	Variável Baixo Baixo	↑Variável Baixo Baixo	↑25 IU/L** Baixo Baixo	↑Variável Baixo Baixo	Estável Muito baixo Muito baixo		
Contagem de folículos Antrais			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo				
CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS										
Sintomas						Sintomas vasomotores <i>Provável</i>	Sintomas vasomotores <i>Provavelmente</i>		Aumento dos sintomas da atrofia urogenital	

Hormônio folículo estimulante (FSH); Hormônio antimülleriano (AMH); Elevado (↑); Último período menstrual (UPM) Fonte: adaptado de Harlow, 2012.

Alguns investigadores sugeriram o uso destes termos e o abandono das denominações perimenopausa e climatério^{3,46,47}. O climatério durante muito tempo foi definido como período de transição da fase reprodutiva da vida da mulher para a senectude. A palavra é derivada do grego (klimaktēr), e significa ponto crítico máximo⁴⁸. Contudo, por ser considerado um período amplo e muitas vezes confundido como um único estágio de vida da mulher^{3,49}.

2.1.2 Pós-menopausa e sintomas menopausais

O marco menopausa é definido por meio de diagnóstico retrospectivo após doze meses do UPM. Então, inicia-se o período da pós-menopausa, ou período de vida não reprodutivo^{3,4,46}. A menopausa com idade menor que 40 anos é considerada patológica (insuficiência ovariana precoce) e acomete cerca de 1% da população feminina⁵⁰.

Quando não patológica, este evento ocorre devido a insuficiência ovariana fisiológica. Os folículos primordiais sofrem atresia, causando a diminuição dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona), e em consequência ocorre o aumento das concentrações de FSH e, posteriormente, LH^{51,52}.

A PM inicia-se a partir da menopausa e pode ser dividido em precoce e tardia. A precoce é definida como o período de até seis anos a partir da menopausa, subdividida em “+1a, +1b e +1c” (figura 1). Os níveis do FSH podem oscilar, mas sempre com tendência a se elevar⁴.

A fase tardia inicia-se após seis anos, estágio +2, e vai até a morte (figura 1). Os níveis de estradiol (principal estrogênio da mulher) e progesterona diminuem e os níveis de FSH se elevam^{3,4,5}. Os níveis de FSH diminuem em idosas^{4,53}.

Os sintomas menopausais iniciam-se de dois a três anos antes da menopausa e estendem-se em média quatro anos após, podendo ultrapassar 10 anos da última menstruação⁷.

Os sintomas presentes na transição para menopausa e pós-menopausa, como os sintomas vasomotores e alterações de sono e humor, interferem no estado de saúde geral. Esse, sofre influência das alterações hormonais característicos desta fase de vida, em especial hipoestrogenismo^{13,54}. Esse

hipoestrogenismo induz modificações em diversos órgãos e sistemas, decorrentes de mudanças em células epiteliais, de colágeno e neurotransmissores^{16,22,39}.

O sedentarismo mostrou ser fator predisponente na intensidade de sintomas menopausais⁵⁴ e o ganho de peso é outro aspecto de saúde inerente a esta fase da vida^{56,57}. Esses aspectos, bem como fatores de risco cardiovascular⁵⁸ e osteoporose⁵⁹, encontram-se relacionados à qualidade e ao estilo de vida, como hábitos alimentares, tabagismo e atividade física^{58,60}.

Portanto, diversos sintomas menopausais e fatores de risco para doença cardiovascular são evidenciados durante a pós-menopausa, dos quais os sintomas vasomotores são os principais destacados na literatura, com ênfase para os fogachos^{47,61,62}.

Após a menopausa, os folículos ovarianos são depletados, sofrem atresia folicular, com redução da produção de estradiol (E^2) e inibina B, a ovulação e as menstruações não mais ocorrem⁶³.

A perda da sensibilidade ao FSH e hormônio luteinizante (LH) por redução de receptores e a perda de *feedback* negativo de E^2 e da inibina B no eixo hipotálamo-hipófise, resulta em aumento da produção e liberação de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), FSH e LH. Assim, os níveis aumentados de FSH são particularmente específicos para a pós-menopausa, classicamente caracterizados como FSH >30 pg/ml e Estradiol < que 20 pg/ml⁴.

2.1.3 Pós-menopausa e a função neuroendócrina

O estrogênio é associado à função no ciclo reprodutivo feminino e

reconhecido por suas ações protetoras contra doenças crônicas e degenerativas afetando o sistema cardiovascular e outros órgãos e sistemas que não são diretamente ligados à reprodução⁶⁴.

Os três estrogênios são Estrona (E^1), 17β -Estradiol (E^2) e Estriol (E^3) que diferem uns dos outros nos números de grupo hidroxila e cetonas⁶⁴. Nos períodos reprodutivos, o E^2 compõe a maior parte do estrogênio na mulher, como resultado da secreção das células da granulosa de folículos em desenvolvimento. Na pós-menopausa, o E^1 é o principal estrogênio no plasma, porém menos potente⁶⁴. Pequenas quantidades de estrogênio são produzidas por órgãos como fígado, glândula adrenal e mamária, tecido adiposo e cérebro^{65,66}.

Os mecanismos atribuídos para ação cardioprotetora do estrogênio incluem sua ligação em receptores esteroides específicos, que, quando associados, translocam-se para o núcleo exercendo a função do fator de transcrição de genes específicos. Um gene cardioprotetor responsivo ao estrogênio é o Óxido Nítrico Sintase (NOS), a enzima responsável pela produção do óxido nítrico⁶⁷. Por intermédio da ativação do receptor de estrogênio (ER) da membrana plasmática, particularmente ER- β , estrogênios sinalizam a ativação da via da fosfoinositol-3-quinase (PI3K), aumentando a proteção cardiovascular⁶⁸.

Sendo assim, o estrogênio pode ser descrito como cardioprotetor por efeitos em ambos: expressão gênica e cascatas de sinalização conectadas a receptores de membrana no nível das células vasculares musculares lisas e outras células do sistema cardiovascular.

Na fase de transição para menopausa tardia, o aumento das

concentrações do FSH é coordenado pelo hipotálamo em consequência da perda do *feedback* negativo característico do seu mecanismo de regulação, devido a insuficiência ovariana fisiológica. Essa perda relaciona-se e ocasiona o aumento do LH⁶³.

Essas alterações hormonais estão relacionadas com modificações bioquímicas no SNC^{7,39,69} e SNA⁷⁰. Nessas mulheres, o FSH participa da realocação de gordura corporal, alterando de características ginecoides para andróides, que está relacionada com maior risco cardiovascular⁷¹. Em modelos animais, bloqueio do FSH resultou na prevenção do ganho de gordura visceral⁷². As modificações das gonadotrofinas FSH e LH, bem como o E², causam alterações na função das vias noradrenérgicas e serotoninérgicas e na concentração de opióide no hipotálamo, causando o aparecimento de sintomas vasomotores⁷.

Essa disfunção termorreguladora pode ser resultado de má adaptação do cérebro à hipertrofia dos neurônios kisspeptina, neurocinina B e dinorfina (KNDy), que se projetam para a área termorreguladora pré-óptica⁷.

Esses distúrbios nas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas no hipotálamo podem estar relacionados ao aumento da reatividade cardiovascular ao estresse e a maior atividade nervosa simpática⁷³, colaborando para o desequilíbrio autonômico desta população.

2.2 Modulação autonômica da frequência cardíaca

2.2.1 Sistema nervoso autonômico e sistema cardiovascular

O SNA promove respostas em todos os sistemas por intermédio de suas

ramificações simpáticas e parassimpáticas. Esse sistema é involuntário, e encarregado do funcionamento da maioria dos tecidos e órgãos do corpo, como musculatura lisa e cardíaca, glândulas endócrinas e exócrinas. O controle neural da pressão arterial (PA), atividades gastrointestinais e termorregulação são exemplos de funções reguladas por ele^{44,74,75}.

O controle neural do sistema cardiovascular está relacionado com a frequência cardíaca e a atividade barorreflexa por intermédio do SNA e suas vias aferentes e eferentes⁴⁴. A partir de impulsos aferentes dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores ventriculares e/ou atriais, modificações do sistema vasomotor e/ou respiratório, sistema termorregulador e renina-angiotensina-aldosterona^{76,77}, formam-se respostas por uma interação complexa de estímulo/inibição⁷⁸.

As divisões do SNA possuem diferenças anatômicas e fisiológicas. A ação do SNP no coração é mediada pelo nervo vago, e por intermédio do seu neurotransmissor, a acetilcolina, que atua diretamente nos receptores muscarínicos das áreas atriais, do nódulo sinusal e do atrioventricular. A resposta frente ao estímulo vagal é a diminuição da FC ou até mesmo sua interrupção, dada de forma rápida no instante do estímulo ou em até dois batimentos sucessivos⁷⁹.

As fibras simpáticas e seus neurotransmissores, norepinefrina e epinefrina, agem nos receptores β -adrenérgicos do miocárdio ocasionando o aumento da FC, agindo de maneira mais lenta que o estímulo parassimpático, podendo gerar um atraso de cinco segundos desde seu início⁷⁹.

Essa diferença no tempo de transmissão ocorre devido ao tamanho da fibra nervosa pós-ganglionar. A fibra pós-ganglionar simpática é maior e

desmielinizada, bem como na ação do neurotransmissor simpático, que necessita do segundo mensageiro (Monofosfato Cíclico de Adenosina) para abertura dos canais de cálcio e de sódio, diferente da acetilcolina na abertura dos canais de potássio^{74,75}.

Figura 2. Representação da inervação do sistema nervoso simpático e parassimpático

Fonte: (Moyes e Schulte, 2010)⁸⁰.

Normalmente, esses dois sistemas atuam em equilíbrio dinâmico, fornecendo grau de atividade tônica, constante, para um determinado tecido, contribuindo para homeostase^{44,74,75,81}. Diversos órgãos são inervados por ambos os sistemas e exercem efeitos antagônicos⁷⁴.

O coração não depende de nenhum estímulo externo para seu

funcionamento, o que porém pode ser modificado pela influência do SNC^{44,74,75}. Áreas do sistema nervoso central (SNC) recebem sinais oriundos dos barorreceptores, localizados nos seios carotídeos e no arco da aorta, que identificam o aumento da pressão arterial por meio da distensão dessas artérias e enviam sinais por intermédio das vias eferentes do SNP, e reduzem a FC. Simultaneamente, ocorre a inibição do SNS, diminuindo a contratilidade cardíaca e a constrição dos vasos sanguíneos, reduzindo a resistência vascular periférica e a PA⁸².

Assim, a capacidade de responder e se ajustar à demanda exigida pelo ambiente constituem um importante indicador do estado de saúde do sistema⁹⁰. Por outro lado, alterações autonômicas em um dos ramos do SNA podem levar a diminuição da capacidade adaptativa dos sistemas, indicando uma condição patológica⁸³.

2.2.3 Variabilidade da frequência cardíaca

Uma das formas de analisar a modulação autonômica da FC é a VFC, uma medida investigativa simples, não invasiva e validada na literatura, que permite à detecção de disfunções dessa modulação em diversas situações^{45,84}, por intermédio da descrição das oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos normais (intervalos R-R), refletindo as influências do SNA sobre o nódulo sinusal⁴⁵.

A análise da VFC traz valiosas informações acerca da modulação autonômica cardiovascular na saúde e na doença da mulher, permitindo monitoramento dos efeitos da regulação neural cardiovascular, habilitando adoção de medidas preventivas para evitar eventos cardiovasculares no período

de pós-menopausa precoce e tardia.

Para identificar a VFC quantifica-se o tempo entre ondas R do eletrocardiograma, como observado na figura 3 (ECG), posteriormente dispendo cada intervalo R-R em função do período de gravação do ECG, um tacograma⁴⁵ (fig.4). Lembrando, o complexo QRS do eletrocardiograma representa a despolarização ventricular⁴⁴.

Figura 3. Representação das ondas do eletrocardiograma

Eletrocardiograma e suas ondas (P, Q, R, S, T, U) – Fonte: <http://pt.my-ekg.com/generalidades-ecg/ondas-eletrocardiograma.html>

Figura 4. Intervalos R-R distribuídos no tempo - Tacograma

Os tipos de análise da VFC se diferem de acordo com o processamento aplicado, sendo divididos em duas vertentes: o método linear, avaliado tanto no domínio do tempo (preceitos estatísticos, matemáticos e geométricos) como no domínio da frequência (análise da densidade do espectro de potência), e o método não linear, sustentado pela teoria do caos^{21,45}.

A análise baseada no domínio do tempo avalia as flutuações da duração dos intervalos R-R em um intervalo de tempo^{85,86}. Esse tipo de análise é realizada por cálculos como “Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais”, dentro de um período de tempo, resultando no índice que leva tais iniciais em inglês (SDNN), indicativo da atividade global do sistema²¹, ou seja, influência do SNP e SNS.

A “raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes” dentro de um intervalo de tempo, resultando no índice rMSSD, em que cada diferença é elevada ao quadrado, para manter positivo todos os resultados, somada, então calculada a média desse resultado e essa média é dividida pelo número de diferenças, depois calculada a raiz quadrada para retornar o número absoluto, que traduz predominantemente a modulação parassimpática ou vaga^{21,43,87,88}.

No primeiro índice, o cálculo é baseado no desvio padrão dos intervalos, sendo necessária uma sequência maior intervalos. De maneira que não se pode distinguir se as alterações são do SNS ou SNP. No segundo índice, os cálculos são baseados nos intervalos adjacentes, ou seja, são alterações rápidas que podem ser consideradas do SNP, sem influência da frequência respiratória (figura 5).

Esses valores podem ser expressos em original units ou como natural

logarithm (Ln) para alcançar uma distribuição normalizada⁹⁰.

Figura 5. Índices lineares no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca

MÉTODOS LINEARES		
PARAMETRO	UM	DESCRIÇÃO
MEAN RR	Bpm	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN (SDNNI) GLOBAL	Ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo - Variabilidade global, registros de longa duração (SNS E SNP).
SDANN GLOBAL	Ms	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo - Registros de longa duração (SNS e SNP).
pNN50 SNP	%	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms - Identificar atividade vagal; - Índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes
rMSSD SNP	Ms	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, - Identificar atividade vagal; - Índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes

SNS: Sistema nervoso simpático; SNP: sistema nervoso parassimpático; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, cada 5' minutos; SDNN (SDNNI): média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5' minutos; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo.

Adaptado do *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*⁴⁵

Como mencionado, outra forma de análise linear da VFC é realizada no domínio da frequência, que descreve as oscilações da frequência cardíaca de acordo com a decomposição do poder relativo ou absoluto do sinal da série temporal segundo sua frequência e amplitude, dividindo em quatro bandas. O poder é o sinal de energia encontrado com uma banda de frequência. Esse tipo de análise pode ser realizado por intermédio da Transformada Rápida de Fourier, método não paramétrico classificado como simples e de rápida execução, ou por intermédio do modelo auto regressivo, método paramétrico considerado de maior complexidade⁴¹.

A formação das ondas é composta de várias frequências sobrepostas, no modelo auto regressivo ou na Transformada Rápida de Fourier cada onda é decomposta e demonstrada na sua frequência correspondente^{21,45,89} (Figura 6).

Figura 6. – Representação da decomposição de sinais

Fonte: <https://www.embarcados.com.br/processamento-digital-de-sinais-dsp-parte-2/>

Os índices obtidos por intermédio deste tipo de análise são: o componente de ultrabaixa frequência (ULF – *Ultra Low Frequency*) que compreende a faixa inferior a 0,003Hz e o componente de muito baixa frequência (VLF – *Very Low Frequency*) compreendido na faixa de 0,003 a 0,04 Hz, cuja explicação fisiológica não é bem esclarecida. O componente de baixa frequência (LF – *Low Frequency*) com faixa de variação entre 0,04 a 0,15 Hz, que representa atividade global com predominância simpática, e por fim, o componente de alta frequência (HF – *Hight Frequency*) com faixa de variação entre 0,15 a 0,4 Hz que corresponde à modulação respiratória, sendo um indicador da atuação vagal no miocárdio⁹⁰ (Figura 7)

Estes índices são comumente utilizados quando se trata de indivíduos em condições de repouso⁹¹.

Pode ser expresso em poder absoluto ou relativo, sendo poder absoluto representado pelo ms ao quadrado dividido por ciclo por segundo (ms^2/Hz). O poder relativo é estimado como o percentual do poder da VFC total ou em unidades normalizadas (nu), que divide o poder absoluto para uma das quatro

bandas de frequência citadas acima^{91,92}. Neste último, os índices assumem que o balanço simpatovagal funcionaria como uma balança, proporcionalmente o aumento do SNS seria a diminuição SNP e vice-versa. Como visto, o SNA não funciona dessa maneira^{44,79}.

Figura 7. Índices lineares no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca.

Índice	Unidade	Faixa de frequência	Interpretação fisiológica
High Frequency (HF) – SNP	ms ²	0,15 a 0,4 Hz	Ação vagal – relacionado a frequência respiratória.
Low frequency (LF) - Global	ms ²	0,04 a 0,15 Hz	Balanço simpatovagal e ação simpática.
Very low frequency (VLF)	ms ²	0,0033 a 0,04 Hz	Menos utilizado - explicação fisiológica não está bem estabelecida.

SNS: Sistema nervoso simpático; SNP: Sistema nervoso parassimpático; HF: high frequency; LF: low frequency; VLF: very low frequency; ms²: milissegundos ao quadrado; Hz: Hertz
Adaptado de Vanderlei LCM et al.,2009²¹

A VFC também pode ser analisada por intermédio de dinâmicas simbólicas. Essas dinâmicas consistem em duas etapas. A primeira é a conversão do sinal original em símbolos, seguida de análise da dinâmica destes símbolos⁹³.

No método proposto por Alberto Porta e colaboradores, a série de valores é quantizada em seis níveis com intervalos de tamanhos iguais⁹³. Cada ponto do sinal original torna-se um símbolo entre 0 e 5 (figura 8) na etapa um.

Figura 8. Representação da classificação dos intervalos R-R em símbolos e seus grupos

Adaptado de Guzzetti et al, 2005⁹⁴.

A etapa dois é a análise da dinâmica dos símbolos. São realizadas sequências de três símbolos, cada sequência será classificada em uma família de acordo com o padrão de variação dos símbolos⁹³. Os padrões são classificados como 0V = sem variação, 1V = 1 variação, 2LV = 2 variações iguais, 2 UV = 2 variações diferentes (figura 9).

Figura 9. Padrões de classificação da dinâmica simbólica

Todo padrão é classificado em uma das quatro famílias, podendo ser

apresentados em taxa de ocorrência por família: 0V%, 1V%, 2LV%, 2UV%=100. A porcentagem de padrões em uma família representa o quão frequente aquele tipo de oscilação está presente no sinal. Representam as oscilações de baixa e mais alta frequência, 0V% e 2UV%, respectivamente. Sendo 0V% relacionado com a modulação simpática e 2UV% com a modulação parassimpática^{93,94}.

2.3 Pós-menopausa e modulação autonômica da frequência cardíaca

A menopausa marca o aumento da atividade simpática no sistema nervoso central e periférico⁹⁵. Os receptores de estrogênio são identificados em centros cerebrais envolvidos na regulação cardiovascular e na musculatura vascular parece haver um aumento da sensibilidade α -adrenérgica vascular^{96,97}. Análogo aos efeitos simpatolíticos do E², parece haver um efeito vagotônico associado ao nível de E² circulante⁹⁷.

Autores relataram que no período da PM, observa-se diferença no comportamento autonômico cardíaco quando comparado com o período da pré-menopausa, visto pela média de intervalos R-R e pelo índice linear no domínio do tempo SDRRi, um índice predominantemente vagal e de melhor acurácia quando analisado em 24hs⁹⁸. Em consonância, demonstrou-se a redução da modulação vagal em mulheres após a menopausa⁹⁹ e tais achados são atribuídos a fatores etários e hormonais.

Fortalecendo essa hipótese, pesquisadores japoneses corroboraram com a associação da modulação autonômica da FC, idade e hormônios característicos da PM, utilizando índices no domínio da frequência⁷⁰. Foi proposto pelos autores a relação da intensidade dos sintomas vasomotores, fogachos e suores, interferindo na modulação autonômica cardíaca e identificou-

se associação negativa entre FSH e HF, LF e *Total Power* da VFC, ou seja, quanto mais FSH circulante, menor esses índices. O E^2 correlacionou-se positivamente com os índices da VFC⁷⁰. Lembrando, o índice HF corresponde a modulação vagal, influenciado pela frequência respiratória e LF um índice da modulação global.

O *Total Power* foi associado negativamente com colesterol total e está relacionado com o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus 2¹⁰⁰. Ademais, VFC diminuída está intimamente relacionada com o aumento de risco para morte súbita²⁰.

Ainda, demonstrou-se que mulheres sintomáticas têm VFC diminuída em relação às assintomáticas. Quanto à intensidade dos sintomas menopausais, mulheres que não sofrem nenhum dos sintomas (suores ou fogachos) tem maior VFC comparado com mulheres que apresentam um dos sintomas ou ambos⁷⁰. Os fogachos associados a problemas do sono, apresentando-se em grau moderado/grave, estão associados ao aumento da modulação simpática e podem estar relacionados a alterações na VFC em mulheres na PM¹⁰¹.

2.3.1 Pós-menopausa e Risco cardiovascular

A idade exerce uma importante função no sistema regulatório cardiovascular como fator de risco para morbidade cardíaca¹⁰². No entanto, o aumento das doenças cardiovasculares (DCVs) em mulheres na PM deve-se ainda a fatores neurais e hormonais^{6,7,37}. Segundo de Kati AC e colaboradores, quanto mais cedo a mulher atingir a menopausa pode estar associado ao aumento de doenças cardiovasculares, independentemente de fatores hormonais¹⁰³.

O status menopausal é considerado por alterar fatores de risco para DCVs, principalmente acerca da alteração lipídica e o próprio risco de DCVs^{25,103}. Ainda, a literatura relata associação negativa entre a espessura íntima média carotídea com níveis de E² e positiva com a idade. Essas associações demonstraram ser dependentes da PA e do LDLc³¹.

Contribuindo para o aumento de eventos cardiovasculares, Lavi e colaboradores, demonstraram a redução da sensibilidade barorreflexa e da modulação vagal, preservando a modulação simpática no coração. Consequentemente, tornando o controle autonômico predominantemente simpático¹⁰².

Assim, o sistema nervoso autonômico responde à influências internas e externas para constante adaptação do organismo. A variabilidade da frequência cardíaca reflete essas alterações, sendo associada ao risco cardiovascular. Dessa maneira, o estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em mulheres na pós-menopausa e em suas diferentes fases, trará importantes contribuições acerca do gerenciamento do risco cardiovascular na saúde da mulher.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar o modulação autonômica da frequência cardíaca e risco cardiovascular na pós-menopausa precoce e tardia.

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar a modulação autonômica da frequência cardíaca e o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia.

Associar fatores clínicos à modulação autonômica da frequência cardíaca e ao risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia.

4. MÉTODO

4.1. Desenho do estudo

Estudo transversal analítico desenvolvido no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de janeiro a dezembro de 2018.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPESQ-HC) número do parecer 1.977.216, em documento anexo 1.

4.2. População

Trata-se de casuística por amostra de conveniência não probabilística composta de 92 mulheres que frequentavam o Serviço, com 61 mulheres seguindo os critérios de inclusão: (1) diagnóstico de pós-menopausa (ausência de menstruação por um período acima de 12 meses e falência ovariana; (2) acima de 40 anos de idade; (3) Não estar recebendo medicação que atuem diretamente no SNA. Foram excluídas mulheres com; insuficiência ovariana precoce; desordens endócrinas de paratireóide e tireóide ativas sem tratamento; síndrome de má absorção; sangramento genital de causa desconhecida; uso de drogas ilícitas e uso abusivo de álcool; doença psiquiátrica ativa e sem tratamento; pneumopatias; uso de beta bloqueador; doença cardíaca; obesidade mórbida ($IMC \geq 40$ Kg/m²); diabetes mellitus e diagnóstico atual de neoplasias e/ou em tratamento e pacientes em uso de terapia hormonal, como demonstrase no fluxograma (figura 10).

A amostra apresenta poder de teste alfa de 5% e beta de 80% atingido a

partir de teste piloto, utilizando o software online fornecido pelo site www.lee.dante.br e considerando o índice rMSSD como variável¹⁰⁴. A diferença significativa na magnitude do índice assumida foi de 10 ms, com desvio padrão de 16,78, resultando em tamanho da amostra determinado como mínimo de 11 indivíduos por grupo.

As voluntárias foram divididas em dois grupos de acordo com o tempo de menopausa: (1) grupo pós-menopausa precoce, a partir da UPM e < 6 anos e (2) pós-menopausa tardia após esse período⁴.

Figura 10. Fluxograma das mulheres avaliadas para o projeto.

4.2.2 Procedimento de coleta de dados

As mulheres foram informadas sobre os objetivos e procedimentos do projeto de pesquisa, em sala de espera e, após anuência, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido voluntariamente.

Todas as participantes submeteram-se à consulta médica individual com preenchimento de ficha clínica contendo informações sobre dados sociodemográficos, anamnese (idade, menarca, tempo de menopausa, idade da menopausa, doenças crônicas associadas, uso de terapia de reposição hormonal, tabagismo e atividade física) e questionário Índice Menopausal de Kupperman-Blatt (IMK)¹¹.

O IMK inclui 11 categorias: vasomotor, parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e formigamento. Cada categoria é calculada numa escala de quatro pontos, em que zero seria assintomática e quatro seria acentuado em relação ao sintoma. O total de pontos em cada item avalia a severidade dos sintomas menopausais que pode variar de 0 a 51 pontos e quanto maior a pontuação mais grave a queixa (Anexo C). Os sintomas são classificados em: a) leve (abaixo de 19 pontos); b) moderado (entre 20 a 35) e; c) acentuado (acima de 35 pontos)¹¹.

Após, as participantes realizaram exames físicos, geral e ginecológico, bem como atendimento médico padrão, incluindo exames laboratoriais, próprio para período de vida e faixa etária. No exame físico geral, aferiram-se as seguintes variáveis no acolhimento da enfermagem:

- Estatura: a mensuração foi realizada na posição ereta, por meio de um estadiômetro (Sanny – Brasil, com precisão de 0,1 cm e 2 metros de extensão) e a medida expressa em

metros;

- Peso corporal: a mensuração foi realizada por meio de uma balança eletrônica digital (Welmy – W110 H – 200 Kg – Brasil) e expresso em Kg;
- Circunferência abdominal: Aferido na linha da cicatriz umbilical.
- Pressão arterial: foi aferido de forma indireta pela equipe do hospital, antes da consulta, com a utilização de um esfigmomanômetro aneróide da marca WelchAllyn^â e estetoscópio da marca Littmann^â a partir dos critérios estabelecidos pelo VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹⁰⁶.
- Frequência cardíaca (FC) basal: foi captada por meio de um cardiófrequencímetro da marca Polar RS800CX (Polar Electro, Kempele, Finlândia).

4.3.1 Captação dos intervalos R-R

A captação dos intervalos R-R foi realizada após responder os questionários, no período das 08:00 horas as 11:00 horas. A temperatura e umidade do local da coleta foram controladas, mantendo-se na faixa de 21°C a 23°C e 40% a 60%, respectivamente. A preparação dos equipamentos que foram utilizados foi realizada antes da chegada dos indivíduos no local. Foi permitida a circulação de quantidade mínima de pessoas no ambiente, a fim de reduzir a ansiedade das voluntárias.

A captação dos intervalos R-R foi realizada por intermédio do receptor de FC Polar RS800CX (Polar Electro, Kempele, Finlândia), equipamento validado para captação da FC batimento a batimento e a utilização dos seus dados armazenados para a futura análise da VFC¹⁰⁶.

Esse equipamento consiste de dois eletrodos montados em um transmissor eletrônico selado que foi posicionado no tórax da voluntária, ao nível do terço distal do esterno, utilizando uma cinta elástica. Essas unidades telemétricas obtêm os impulsos elétricos do coração e transmitem tais informações por intermédio de um campo eletromagnético para o monitor que foi posicionado no punho²¹.

As voluntárias foram orientadas a posicionar-se em decúbito dorsal e permaneceram em repouso com respiração espontânea por 20 minutos durante a captação dos intervalos R-R (figura 11). A seguir as e pacientes eram submetidas aos exames clínicos e ginecológicos.

Figura 11. Foto ilustrativa da captação dos impulsos elétricos do coração, utilizando o cardiofrequencímetro Polar RS800CX

Fonte: Martinelli PM (2019).

Figura 12. Fluxograma dos procedimentos da coleta de dados

4.4 Variáveis

4.4.1 Identificação da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi determinada a partir de registros da FC batimento a batimento. Foram consideradas para análise somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais¹¹⁵. Os intervalos R-R passaram inicialmente por uma filtragem digital realizado pelo *software* Polar Pro Trainer (versão 5), complementada por uma filtragem manual, realizada no Microsoft Office Excel 2007, para eliminação de artefatos. Após as filtrações foram selecionados dados contendo os últimos 700 intervalos consecutivos, os quais foram submetidos às análises da VFC baseadas nos métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência.

O software empregado para leitura dos índices lineares foi: Kubios⁸⁹.

Figura 13. Etapas de identificação e análise de dados da variabilidade da frequência cardíaca.

1º etapa – identificação dos sinais

2º etapa – Filtragem digital

3º - Sinal após filtragem digital

4º - Filtragem manual no excel

4.4.2 Índices lineares e não lineares

As análises lineares da VFC foram realizadas no domínio do tempo e da frequência. No domínio do tempo foram analisados os índices Mean RR, rMSSD e análise quantitativa do índice SD₁. Para os não lineares, utilizou-se a dinâmica simbólica, apresentados em 0V% e 1V%.

Lembrar que o índice rMSSD é definido como sendo a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo dado em milissegundos e traduz a modulação parassimpática^{21,45}. A análise quantitativa do *plot* de Poincaré é dada pelo ajuste da elipse aos pontos do gráfico, com centro determinado pela média dos intervalos RR. A partir disso, será calculado o índice SD₁, que mede o desvio padrão das distâncias dos pontos à diagonal $y = x$. O SD₁ é um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento, o que reflete a modulação parassimpática^{21,107}. Para a análise da VFC, no domínio da frequência, utiliza-se componentes espectrais da alta frequência (HF 0,15-0,40 Hz) em milissegundos, que representa o valor relativo dessa banda. A análise espectral é calculada usando o algoritmo da Transformada de Fourier^{21,85}.

A análise da dinâmica simbólica utiliza-se os índices 0V% e 1V% a fim de representar a modulação simpática e global no coração, respectivamente. Estes índices são obtidos depois da série de valores dos intervalos RR serem quantizadas em seis níveis com intervalos de tamanhos iguais. Cada ponto do sinal originou um símbolo entre 0 e 5, após, foram realizadas sequências de três símbolos e cada sequência foi classificada dentro de uma família para análise do padrão de variação dos símbolos dentro das famílias, por meio do Software CardioSeries versão 2.4^{94,108}, desenhado para desempenhar análise do tempo-

frequência da variabilidade cardiovascular.

4.4.3 Identificação do índice de massa corpórea

O índice de massa corpórea foi obtido por intermédio da fórmula peso/altura² (kg/m²), e os valores classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde¹⁰⁹.

4.4.4 Identificação do Escore de Risco Cardiovascular em 10 anos de Framingham

O Escore de Risco Cardiovascular em 10 anos de Framingham (FRS) foi obtido por intermédio dos algoritmos do *Framingham Heart Study* pelo pesquisador (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>), acessado 04/01/2019. O Questionário para obter o escore de risco foi preenchido com informações coletadas pessoalmente e disponíveis no prontuário eletrônico do Hospital das Clínicas/SP (prontmed) das pacientes, sendo considerados válidos exames com até seis meses de sua coleta, da data da captação dos intervalos R-R. Para calcular o Risco Cardiovascular de Framingham foram utilizados algoritmos do *Framingham Heart Stud*²⁹.

O FRS é um instrumento tradicional, não invasivo, que avalia risco cardiovascular em diversas populações, sendo um importante preditor de doença vascular encefálica e doença coronariana em 10 anos^{29,30}, por intermédio de algoritmos aplicados em variáveis clínicas e comportamentais. Inclui 6

índices: Idade, colesterol total e sua fração HDLc, pressão arterial sistólica ou pressão arterial sistólica em tratamento, diabetes e tabagismo. Idade, colesterol total, HDLc e pressão arterial sistólica, dividem-se por faixas e cada faixa numérica corresponde a uma pontuação (Anexo D). Diabetes e tabagismo são dicotômicas, com uma pontuação correspondente para “sim” e outra para “não”. Em nosso estudo foram excluídos pacientes diabéticos, de maneira que todos se enquadravam na resposta “não” para essa categoria.

4.5 Análise Estatística

Foram utilizados os programas Excel 2016 para elaboração do banco de dados e o programa SPSS (Statistical Package for Social Research) versão 22.0 para análise estatística. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar normalidade dos dados. A estatística descritiva foi apresentada com valores em média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo, frequência e valores absolutos embora as variáveis mostraram-se predominantemente não paramétricas. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre os grupos e a correlação de Spearman para analisar as associações entre as variáveis. Realizou-se a média móvel, regressão linear simples e correlação de Pearson¹¹⁰ para associação entre a média móvel do rMSSD e FRS com idade, tempo de PM e idade da menopausa.

Foi definido para este trabalho um nível de significância de 0,05 (5%), com intervalos de confiança de 95%, foram consideradas diferenças estatisticamente significantes quando o valor de "p" foi menor que 0,05. Os softwares MiniTab - versão 13.20 (MiniTab, Pa, USA) e GraphPad InStat®¹⁰² também foram utilizados para a análise estatística dos dados.

Para quantificar a magnitude da diferença nos índices da VFC, aplicou-se o tamanho do efeito de Cohen's d utilizando o site <https://www.socscistatistics.com/effectsize/default3.aspx>.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

Foram avaliadas 34 mulheres na pós-menopausa que frequentaram o Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Em relação a caracterização, 47% (16) eram do grupo precoce, com média etária de $54 \pm 4,73$ anos e 75% (12) considerando-se de etnia branca. No grupo da PM tardia, correspondente a 53% (18) com média etária de $59,78 \pm 3,75$ anos e 55,56% (10) consideram-se de etnia branca, conforme demonstrado na tabela 1.

O tempo médio de PM precoce foi de $3 \pm 1,80$ anos e $12,44 \pm 4,12$ anos no grupo PM tardia ($p < 0,01$). A média da idade da menopausa no grupo precoce e tardio foi de $51 \pm 4,21$ anos e $47,28 \pm 3,86$ anos ($p < 0,05$), respectivamente.

Ainda na tabela 1, o IMK não se mostrou diferente entre os grupos, com média de $29,31 \pm 8,23$ na PM precoce e $28,44 \pm 7,66$ na PM tardia ($p = 0,93$) sendo as mulheres consideradas com sintomas menopausais moderados/acentuados. As mulheres avaliadas foram classificadas como sobrepeso com média de IMC de $28,20 \pm 3,75$ Kg/m² na PMP e $26,06 \pm 3,74$ Kg/m² na PMT ($p = 0,20$).

Tabela 1. Características sócio-demográficas e clínicas das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

	Precoce			Tardia			P*	Total		
	n	Média	DP	n	Média	DP		n	Média	DP
Idade (anos)	16	54,00	4,73	18	59,78	3,75	0,001	34	57,06	5,10
Idade da menarca (anos)	16	13,00	2,07	14	12,29	3,71	0,734	30	12,67	2,92
Idade da menopausa (anos)	16	51,00	4,21	18	47,28	3,86	0,023	34	49,03	4,39
Tempo de menopausa (anos)	16	3,00	1,79	18	12,44	4,12	0,000	34	8,00	5,75
Massa corporal total (kg)	16	71,62	8,81	18	64,91	9,71	0,075	34	68,07	9,77
IMC (kg/m ²)	16	28,20	3,75	18	26,06	3,74	0,202	34	27,07	3,85
IMK total	16	29,31	8,2358	18	28,44	7,66	0,931	34	28,85	7,82
União estável (%)										
Sim	7	43,75		10	55,56		0,394	17	50,00	
Não	9	56,25		7	38,89			16	47,06	
Etnia (%)										
Branco	12	75,00		10	55,56		0,332	14	41,18	
Não branco	4	25,00		7	38,89			20	58,82	
Assalariado (%)										
Sim	8	50,00		6	33,33		0,332	14	41,18	
Não	8	50,00		12	66,67			20	58,82	
Atividade física										
Sim	12	75,00		6	33,33		0,024	18	52,94	
Não	4	25,00		11	61,11			15	44,12	

*Teste de Mann-Whitney; p-valor/nível de significância (p); desvio padrão (DP); quilograma (Kg); índice de massa corpórea (IMC); quilograma por metro ao quadrado (Kg/m²); índice menopausal de Kupperman (IMK); por cento (%)

5.2 Resultados dos fatores de risco cardiovascular

Em relação aos parâmetros de risco cardiovascular (tabela 2), as mulheres na PMP tinham circunferência abdominal de 95,33±10,99 cm enquanto na PMT a medida foi de 88,88±11,71 cm (p=0,14), ambas acima da normalidade. As mulheres se encontravam normotensas, com média de PAS 117,06±12,30 mmHg e 119,39±12,71 mmHg respectivamente e sem diferença entre os grupos (p=0,61). A média do colesterol total de 228,93±24,59 mg/dl e 213±47,94 mg/dl

nos grupos de PM precoce e tardia foram semelhantes entre eles ($p=0,11$) e a média da fração HDLc no grupo precoce foi de $67,60 \pm 17,87$ mg/dl e no grupo tardia de $65,47 \pm 29,82$, mg/dl ($p=0,41$) ambos considerados dentro da normalidade. A fração LDLc foi considerada elevada, e semelhante, em ambos os grupos, com média de $139,07 \pm 19,82$ mg/dl na precoce e $126,24 \pm 35,87$ mg/dl na tardia ($p=0,11$).

O risco cardiovascular de Framingham (FRS) nas mulheres na PMP foi de $4,95 \pm 2,55$ % e na PMT de $7,33 \pm 4,38$ % ($p=0,18$), considerando 93.30 % (14) das mulheres na PMP e 70.60% (12) na PMT em risco baixo para doença cardiovascular ($p=0,17$), sem diferença entre os grupos. Ainda, os grupos não apresentaram pacientes com FRS elevado.

Tabela 2. Parâmetros de risco cardiovascular das mulheres na pós menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP

	Precoce			Tardia			p*	Total			Tamanho do efeito (Cohen's d)
	n	Média	DP	n	Média	DP		n	Média	DP	
Circunferência abdominal (cm)	15	95,33	10,99	17	88,88	11,71	0,140	32	91,91	11,67	Médio
Pressão arterial sistólica (mmHg)	16	117,06	12,30	18	119,39	12,71	0,616	34	118,29	12,38	Pequeno
Pressão arterial diastólica (mmHg)	16	71,69	9,53	17	69,88	10,20	0,718	33	70,76	9,77	Pequeno
Colesterol total mg/dl	15	228,93	24,59	17	213,00	47,94	0,113	32	220,47	39,05	Pequeno
HDL colesterol mg/dl	15	67,60	17,87	17	65,47	29,82	0,417	32	66,47	24,58	Pequeno
LDL colesterol mg/dl	15	139,07	19,82	17	126,24	35,87	0,117	32	132,25	29,73	Pequeno
Risco cardiovascular de Framingham (%)	15	4,95	2,55	17	7,33	4,38	0,180	32	6,21	3,78	Médio
Risco cardiovascular de Framingham					%						
Baixo <10%	14	93,30		12	70,60			26	81,25		
Médio entre 10 e 20%	1	6,70		5	29,40		0,179	6	18,75		
Alto >20%	0	0,00		0	0,00			0	0,00		

*Teste de Mann-Whitney; p-valor/nível de significância (p); desvio padrão (DP); centímetros (cm); milímetros de mercúrio (mmHg); miligramas por decilitro (mg/dl); por cento (%); High Density Lipoprotein (HDL); Low Density Lipoprotein (LDL)

5.3 Resultados da variabilidade da frequência cardíaca

Em relação a variabilidade da frequência cardíaca, apresentada na tabela

3, identifica-se menor modulação parassimpática (ou vagal) no grupo da PMT, com mediana do rMSSD de 16,60ms (IC 14,80 – 23,90), enquanto na PMP a mediana foi de 23,85ms (IC 17,30 – 32,10). Outros índices da modulação parassimpática também apresentaram-se menores na PMT ($P<0,05$). O SD1 com mediana de 16,85 ms² (IC 12,20 – 22,70) e HF com mediana de 162,50 ms² (IC 104,00 – 351,00) na PMP, enquanto a mediana na PMT para SD1 foi 11,75ms² (IC 10,50 – 16,90) e HF foi 90,50 ms² (IC 54,00 – 164,00). Os índices da modulação simpática e global não demonstraram diferença, com 0V de 31,95% ($p=0,60$) e 1V de 46,20% na PMP ($p=0,17$).

Na tabela 4, identifica-se os índices vagais associados negativamente ao tempo e a fase da PM, sem associação da idade, rMSSD ($p<0,05$), HF ($p<0,05$) e SD1 ($p<0,05$). Ainda, o risco cardiovascular de Framingham associou-se positivamente à idade ($p<0,01$), tempo de PM ($p<0,05$), índice de massa corpórea ($p<0,05$), pressão arterial sistólica e diastólica ($p<0,01$; $p<0,05$, respectivamente) e negativamente ao HDLc ($p<0,05$). Ressaltando que, com exceção do tempo de PM, todos os índices são usados para compor o FRS. Ainda na tabela 4, a idade da menopausa não demonstrou associação com os índices da VFC ou RC de FRS, bem como circunferência abdominal, colesterol total e IMK.

Tabela 3. Índices da modulação autonômica da frequência cardíaca de mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

	Precoce					Tardia					p	Tamanho do efeito (Cohen's g)
	n	Mediana	IC	Mínimo	Máximo	n	Mediana	IC	Mínimo	Máximo		
MeanHR	16	66,75	59,62 - 76,35	53,47	82,97	18	70,79	62,73 - 76,62	48,10	89,53	0,558	Pequeno
Mean RR (ms)	16	901,75	787,9 - 1011,00	730,30	1122,60	18	849,60	783,80 - 926,00	671,10	1244,60	0,370	Pequeno
rMSSD (ms)	16	23,85	17,3 - 32,10	15,10	83,00	18	16,60	14,80 - 23,90	6,10	67,30	0,021	Médio
HF (ms ²)	16	162,50	104,00 - 351,00	69,00	2107,00	18	90,50	54,00 - 164,00	9,00	1599,00	0,011	Médio
SD1 (ms ²)	16	16,85	12,20 - 22,70	10,70	58,70	18	11,75	10,50 - 16,90	4,30	47,60	0,022	Médio
0V%	16	31,95	16,60 - 45,80	13,20	53,30	18	38,30	21,90 - 48,90	5,40	54,70	0,605	Pequeno
1V%	16	46,20	42,30 - 49,70	38,60	52,90	18	43,20	37,10 - 47,80	27,40	57,30	0,178	Médio

*Teste de Mann-Whitney; p-valor/nível de significância (p); intervalo de confiança (IC); desvio padrão (DP); Frequência cardíaca média (Mean HR); Média dos intervalos RR do período (MeanRR); Batimento por minuto (bpm); Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR normais sucessivos (rMSSD); alta frequência (HF); Desvio padrão das distâncias dos pontos à diagonal y=x (SD1); Nenhuma variação proporcional as 4 famílias (0V%); Uma variação proporcional as quatro famílias (1V%); Milissegundo (ms); Milissegundo ao quadrado (ms²)

5.4 Resultados da associação entre índices da modulação autonômica da frequência cardíaca, risco cardiovascular e variáveis clínicas.

Tabela 4. Correlação dos fatores de risco cardiovascular e do estado menopausal com os índices da modulação autonômica da FC em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP

	MeanRR	MeanHR	rMSSD	HFms2	SD1	0%	%1V	FRS
Idade								,684**
Tempo de pós-menopausa			-,347*	-,368*	-,345*			,376*
Fase da pós-menopausa			-,402*	-,444**	-,400*			
IMC								,394*
PAS	-,354*	,387*	-,423*	-,402*	-,424*			,714**
PAD		,344*						,364*
HDL Colesterol								-,408*
LDL Colesterol			-,354*			,433*		

* A correlação de Spearman é significativa no nível de 0,05; ** A correlação de Spearman é significativa no nível de 0,01; Último período menstrual (UPM); Pressão arterial sistólica (PAS); Pressão arterial diastólica (PAD); lipoproteína de alta densidade (HDL); Lipoproteína de baixa densidade (LDL); Índice menopausal de Kupperman-Blatt (IMK); Frequência cardíaca média (Mean HR); Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR normais sucessivos (rMSSD); Índice de alta frequência em milissegundos ao quadrado (HFms²); Desvio padrão das distâncias dos pontos à diagonal y=x (SD1); Risco cardiovascular de Framingham em 10 anos (FRS)

Utilizou-se a média móvel para suavizar os movimentos dos índices (ruídos), representados pelas oscilações mais fortes (figura 14) e identificar a tendência do conjunto de dados por intermédio de regressão linear.

Figura 14. Correlação do índice rMSSD com a idade (A) e tempo de pós-menopausa (B) e sua respectiva média móvel em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de

Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

A

B

Para confirmar a força da associação com a média móvel entre o rMSSD e FRS, com idade, com tempo de PM e idade da menopausa, foi realizado um novo teste de correlação utilizando a média móvel. Novamente identificando maior associação negativa do tempo de PM com o rMSSD, em relação à idade (tabela 5). O FRS associou-se positivamente mais com a idade do que com o tempo de PM ($p < 0,05$).

Tabela 5. Correlação da média móvel do índice rMSSD e FRS com idade, tempo de PM e idade da menopausa das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

rMSSD		
	T	R
Idade	-4,15	-0,59*
Tempo de PM	-6,59	-0,75*
Idade da menopausa	5,78	0,71*
FRS		
	T	r
Idade	6,54	0,75*
Tempo de PM	0,93	0,16*
Idade da menopausa	2,93	0,46*

Teste t de student (t); * significância correspondente tabelada ($p < 0,05$); coeficiente de correlação (r); raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR normais sucessivos (rMSSD); pós-menopausa (PM); escore de risco cardiovascular de Framingham (FRS); t tab e p (anexo F).

Após, utilizou-se modelo de regressão linear simples para visualizar a condicional do rMSSD e FRS relativo ao tempo de PM e idade (figura 15 e 16). O rMSSD demonstrou-se mais dependente do tempo de PM do que da idade ($R^2=0,57$ e $R^2=0,35$, respectivamente), como observado na figura 15. Considerando o FRS (figura 16), o tempo de PM demonstrou exercer influência mais próxima à idade ($R^2=0,48$ e $R^2=0,57$, respectivamente).

Figura 15. Regressão linear do tempo de menopausa (A) e idade (B) com índice rMSSD em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

Figura 16. Correlação do tempo de menopausa (A) e idade (B) com risco cardiovascular de Framingham em mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

A - valor de $p < 0,00$ com Erro padrão de 1,29; B - valor de $p < 0,00$ com Erro padrão de 1,18

Na figura 17, demonstra-se a forte associação da idade com o tempo de PM ($p < 0,05$), ressaltando assim o cuidado na interpretação da associação do tempo de PM com o FRS.

Figura 17. Correlação da idade com tempo de menopausa das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do HC-FMUSP.

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou a modulação autonômica da FC e risco cardiovascular em mulheres considerando o período da pós-menopausa. Para tanto, cotejamos a modulação autonômica da FC e o tempo da pós-menopausa adicionando fatores de risco cardiovascular e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares em 10 anos conforme Framingham das mulheres estudadas.

Nossos principais resultados evidenciaram que o tempo de PM influencia a modulação autonômica da FC nos índices que representam a modulação vagal (SNP), não se observando alteração na modulação simpática da FC. Assim sendo, torna-se coerente que ocorra a predominância simpática nesses períodos e, nestes a tendência de risco aumentado de eventos cardiovasculares.

A redução da modulação vagal (rMSSD, HF e SD1) ocorreu independentemente da idade das pacientes. Além disso, o tempo de PM teve maior influência na redução vagal (rMSSD) do que a idade, identificando-se as alterações autonômicas vagais diferentes entre a PMP e PMT, o que não foi evidenciado pela determinação do RC conforme o cálculo de Framingham. É importante destacar que, pela primeira vez na literatura, a análise da modulação autonômica da FC foi realizada nas duas fases da PM, precoce e tardia, seguido da associação com o RC.

As mulheres elegíveis para nosso estudo tiveram as mesmas características já reportadas pela literatura acerca da idade da menopausa e sobrepeso, apresentando sintomas menopausais moderados a acentuados^{2,14,26}, bem como o RC baixo segundo FRS^{31,32}. Ainda, mulheres na PM precoce referiram-se mais ativas fisicamente, havendo associação positiva

da média de intervalos R-R com a média da FC basal (meanRR e meanHR). Não houve porém, relação com RC.

O perfil lipídico no presente estudo não foi diferente entre os grupos em nenhum dos parâmetros constatando-se que o colesterol total e HDLc estavam dentro da normalidade e o LDLc elevado. A alteração lipídica, com aumento do LDLc, foi reportado em diversas publicações em populações similares, geralmente justificadas pelo hipoestrogenismo e redução no estímulo estrogênico das lipoproteínas no fígado, influenciando o metabolismo lipídico^{2,25,26,71,103,111}. Lembrando, o aumento do LDLc é uma variável importante para o aumento do RC nessa população¹¹¹.

A modulação vagal, representada em nosso trabalho, pelos índices lineares da VFC, foi diferente entre os grupos PMP e PMT, identificando-se menor na PMT. A redução da modulação vagal após a menopausa foi reportada por diversos autores^{112,113}. Neufeld I. e colaboradores, identificaram essa redução entre mulheres na pré-menopausa e PM, sendo os valores de rMSSD para PM semelhantes aos de nossa constatação¹¹². Assim como os valores no estudo de Hoikkala e colaboradores. Estes autores consideraram apenas mulheres na PMP (até 36 meses após menopausa) e seus sintomas¹¹³.

Em nossos resultados, não se associou a VFC com sintomas menopausais. Em concordância, não houve alteração da modulação autonômica da FC associado aos sintomas, seja nos grupos de mulheres assintomáticas, com sintomas leves, moderados ou intensos nos estudos supracitados^{112,113}. Uma explicação plausível para justificar essa discrepância poderia ser a utilização de questionários^{112,113}. Por outro lado, autores que utilizaram condutância de pele relataram diminuição brusca da modulação vagal

precedendo, durante e persistindo por alguns minutos após os fogachos. A redução foi observada mesmo com controle da frequência respiratória^{114,115}. Em contradição, mulheres que vivenciavam sintomas vasomotores apresentavam a modulação autonômica da FC reduzida em comparação com assintomáticas, identificados com questionário⁷⁰.

Em nosso estudo, a modulação vagal associou-se inversamente ao tempo de PM, identificado por intermédio dos índices rMSSD, HFms² e SD1. Assim, quanto maior o tempo de PM menor a modulação vagal, esse fato ocorreu independentemente da idade. Esta, não se demonstrou associada à modulação autonômica da frequência cardíaca.

Shahar Lavi e colaboradores sugeriram que em mulheres na PM há uma inversão da dominância na regulação do coração, passando de predominantemente vagal para predominantemente simpático, podendo contribuir para o aumento da morbimortalidade cardiovascular¹⁰².

Utilizamos o modelo estatístico da média móvel para suavizar a dispersão dos pontos, sem alterar a tendência da reta, então, aplicou-se uma regressão linear simples para confirmar a maior influência do tempo de PM do que a própria idade, na redução da modulação vagal. Entendemos assim, um benefício na possibilidade de utilizar a VFC como ferramenta clínica para auxiliar no gerenciamento precoce do risco cardiovascular em mulheres na PM.

Fortalecendo a hipótese de que o tempo de PM deve ser considerado para a modulação autonômica da FC e RC, as mulheres avaliadas no grupo da PMP eram mais jovens em relação à PMT, porém a idade do UPM, ou seja, a idade da menopausa, foi menor no grupo da PMT.

Nesse sentido, Brockbank e colaboradores compararam 33 mulheres com

6 meses a 21 anos de PM (média da idade das pacientes foi de 54 anos) com 50 mulheres na pré-menopausa (média de 45 anos) e não identificaram diminuição da VFC. Contudo, quando agruparam as mulheres entre 6 e 12 meses do UPM no grupo da pré-menopausa se identificou redução da modulação vagal nas mulheres na PM. Em outras palavras, parece haver um atraso para identificar a redução da modulação vagal após a menopausa⁹⁸.

Corroborando com nossos achados, Neufeld e colaboradores avaliaram 185 mulheres na PM, com média etária de 59 anos, identificaram correlação entre os índices no domínio do tempo e frequência, com o tempo de PM em mulheres com menopausa natural¹¹².

Complementando, Akioishi e colaboradores identificaram a modulação vagal associada negativamente à idade e ao FSH, e positivamente ao E². Quando os autores realizaram uma regressão múltipla utilizando essas variáveis, a modulação autonômica da FC demonstrou ser mais dependente do E² do da idade⁷⁰. Em outras palavras, quanto menor o nível de E² menor a modulação autonômica da FC.

A baixa modulação autonômica da FC, pode representar um preditor de mortalidade por todas as causas de até 5 anos, em mulheres abaixo dos 65 anos com doença cardíaca¹¹⁶. Autores identificaram forte associação da baixa modulação autonômica da FC com mortalidade e incidência de eventos coronários, mesmo em populações saudáveis e sugerem que a baixa VFC poderia ser considerado fator de risco independente¹¹⁷.

Em nosso estudo, consideramos o rMSSD como principal índice da modulação vagal de curto-prazo, por não sofrer interferência da respiração. Este índice abaixo de 20 ms pode representar comprometimento do sistema

adaptativo, sugerindo maior propensão a desenvolver doenças crônicas e maior risco de eventos cardiovasculares⁴⁵.

Reconhecemos a importância dos índices lineares da modulação global, no domínio da frequência, como LF, porém, optamos por não utilizá-los, devido sua imprecisão acerca do percentual de predomínio simpático para o desenho e população deste estudo¹⁰⁷. Então, utilizamos os índices 0V% para modulação simpática e 1V% para modulação global com predomínio simpático^{93,118}

Na abrangência de nossa pesquisa, somos o primeiro grupo a avaliar a VFC utilizando dinâmica simbólica, de maneira que não encontramos dados para comparação nessa população. Os índices 0V% e 1V% não foram diferentes entre os grupos, chamando a atenção, sendo o aumento da atividade simpática amplamente reportado nessa população^{7,95,119,120}.

Porta e colaboradores propuseram a análise simbólica da VFC como ferramenta com potencial para detectar mudanças na modulação simpática e parassimpática ou mudanças em sua magnitude, com maior sensibilidade para identificar a modulação simpática em repouso do que outros métodos^{93,118}.

Na literatura, embora não existam valores de referência para VFC, existem algumas proposições de valores nos domínios do tempo e frequência, por faixa etária^{121,122}.

Dantas e colaboradores analisaram a VFC de curto-prazo e relataram o índice rMSSD com mediana de 23,1 ms, para idade entre 55 e 64 anos¹²². Sammito S & Böckelmann I identificaram mediana semelhante (rMSSD 25,80 ms), em gravação de longo-prazo e idade entre 50 e 60 anos¹²². Ambos os resultados se assemelham ao nosso, considerando apenas a PMP, mas diferente em relação à PMT. Mesmo com os grupos estando, na média, dentro

da faixa etária proposta eles.

Os trabalhos supracitados caracterizam a VFC de acordo com a faixa etária, sem considerar o estado menopausal. Aqui, reforçamos a importância de considerar o tempo de PM e, ainda, os períodos PMP e PMT para a caracterização da modulação autonômica da FC^{121,122}.

A diminuição da modulação vagal, ao mesmo tempo, está relacionada com o aumento da FC¹²³. A associação negativa da modulação vagal com a FC foi observada em nossos resultados, contudo não houve diferença na FC basal entre os grupos PMP e PMT.

Quanto ao RC, não houve diferença na chance de desenvolver DCVs em 10 anos entre os grupos, tampouco associação do RC com a modulação autonômica da FC. Não encontramos estudos associando o RC de Framingham com a VFC em mulheres na PM, contudo, localizamos estudos onde diferentes formas de análises da VFC foram associadas ao FRS^{124,125,126}.

Identificou-se associação inversa do FRS com índices lineares da VFC em homens, isso não se apresentou em mulheres¹²⁴. Outros autores, utilizando índices não lineares, identificaram forte associação com RC e FRS^{125,126}.

Em somatória, a modulação vagal (rMSSD) foi associada inversamente à índices estabelecidos como preditores de eventos cardiovasculares, como *Intima-Media Thickness* (IMT) ou *plaque score*^{127,128} e com fatores de risco clássicos, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e ser do sexo masculino¹²⁸. Em outras palavras, existe uma associação entre a modulação da FC e RC sem relação causa/efeito bem estabelecida ainda.

O FRS é utilizado na prática clínica para estratificar DCVs, adotado por *guidelines* como identificador das metas para o gerenciamento clínico e

terapêutico, contudo, contraditoriamente, seu algoritmo classifica 90% das mulheres abaixo dos 70 anos com RC baixo e apresenta pouca exatidão para mulheres na PM^{129,130,131}. No mesmo sentido, estudos em mulheres brasileiras nessa fase, tem demonstrado que essa ferramenta pode subestimar a análise do risco cardiovascular comparado com índices obtidos por intermédio de exames de imagem^{31,32}.

Nossos resultados demonstram risco cardiovascular baixo na maioria das mulheres. Não tivemos mulheres com RC alto em nenhum dos grupos. Em concordância, Petisco AC e colaboradores identificaram em 84,8% da sua amostra risco menor que 5% e em 15,2% risco intermediário. Entretanto, os autores consideraram risco intermediário quando entre 5 e 20% e mulheres com RC de Framingham baixo/intermediário podem ter alta prevalência de aterosclerose^{31,32}.

A média da idade somando os grupos PMP e PMT, foi semelhante aos estudos supracitados. Sabe-se que a idade exerce significativa importância tanto para o RC como para modulação autonômica da FC^{29,100,103}, mas somente a idade não explica o aumento do RC nessas mulheres¹⁰³. No estudo de Kat AC, em uma Coorte com mais sessenta mil mulheres entre 18 e 65 anos, os autores analisaram parâmetros de RC em diversas fases da mulher (utilizaram: pré-menopausa, perimenopausa, pós-menopausa e menopausa cirúrgica), identificando que as alterações metabólicas não poderiam ser explicadas somente pelo envelhecimento, embora a magnitude dos RC durante o status menopausal variou com a idade, o que reforça a participação do envelhecimento¹⁰³.

É atraente a ideia de que os estrogênios possam diminuir o RC, por

intermédio de seus efeitos vagotônicos e simpatolíticos, visto a baixa incidência de doenças coronárias e mortalidade em mulheres na pré-menopausa, quando comparado com mulheres na PM, pelo menos em partes¹³².

Outros fatores podem estar envolvidos no aumento do RC na PM, como o tempo vivido no período reprodutivo ou as flutuações de estrogênio na fase de transição para menopausa^{63,133}. O sistema autonômico cardíaco responde aos estímulos internos e externos para manter o equilíbrio das funções corporais, podendo sofrer alterações em seu balanço mesmo prévio aos próprios sintomas. Desta maneira, a variabilidade da frequência cardíaca pode ser uma importante variável complementar para avaliação do risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa, mostrando-se sensível aos seus períodos, embora o FRS não o seja. Nesse sentido, identificando alterações mesmo antes das alterações macro, consideradas no FRS.

Ressaltamos como limitações do nosso estudo a heterogeneidade étnica, bem como a eventual imprecisão das respostas do questionário por parte dos participantes da pesquisa. A exemplo, destacamos pacientes que se declararam hipertensas, porém não tomavam remédio tampouco estavam com a pressão alterada. Fatores de confusão, como circunferência de cintura, IMC, outras comorbidades não relacionadas diretamente ao sistema nervoso autonômico cardíaco e a própria pós-menopausa, poderão colaborar com as dificuldades de reprodução destes resultados. Ainda, neste desenho de estudo (transversal), não se pode estabelecer uma relação causa/efeito acerca da VFC com RC.

Sendo assim, trouxemos a luz questões sobre o declínio da modulação vagal associada ao tempo de PM, que merece atenção para estudos futuros, bem como estudos longitudinais. Por fim, o acesso aos sintomas menopausais

foi feito de maneira indireta, o que dificulta sua associação com alterações autonômicas e com RC.

Assim, este estudo identificou a redução da modulação vagal da frequência cardíaca, na pós-menopausa tardia, sem associação com a idade das pacientes. Desta maneira, a variabilidade da frequência cardíaca pode ser uma ferramenta complementar para gerenciar o risco cardiovascular precocemente, somado ao tempo de pós-menopausa.

Outros estudos, pareando a população por idade em diferentes fases da pós-menopausa e longitudinais com dosagem do estrogênio poderão eventualmente elucidar melhor tais achados.

7 CONCLUSÃO

A modulação autonômica parassimpática da frequência cardíaca apresenta-se diferente em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia.

Houve redução da modulação parassimpática da frequência cardíaca em mulheres na pós-menopausa tardia em comparação com a precoce, sem associação com a idade e não se identificou diferença na modulação simpática da frequência cardíaca.

Os índices da modulação autonômica da frequência cardíaca não se associaram ao risco cardiovascular de Framingham.

As mulheres na pós-menopausa precoce e tardia apresentaram baixo risco cardiovascular conforme escore de Framingham, sendo semelhante entre os grupos.

Os fatores clínicos associados aos índices da modulação autonômica parassimpática da frequência cardíaca foram tempo de menopausa, fase da pós-menopausa e pressão arterial sistólica.

7. REFERÊNCIAS

1. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2003; 5(5):557-61.
2. Sorpreso ICE, Júnior JMS, Fonseca AA, Baracat EC. Female aging. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(6):553-556.
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W et al. Executive summary: Stages of Reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874-8.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95.
5. Gracia CR, Dammal MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*. 2005;12(2):128-35.
6. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
7. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215.
8. Silva HCS, Prata JN, Rezende LMS. Effects of Soy Isoflavones on Climacteric Symptoms. *Cient Ciênc Biol Saúde*. 2013;15(3):239-44.
9. Delaplaine RW, Bottomy JR, Blatt M, Weisbader H, Kupperman HS. Effective control of the surgical menopause by estradiol pellet at the time of surgery. *Gynecol Obstet* 1952;94:323-33.
10. Blatt MH, Weisbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 1953;91:792-9.
11. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959;171:1627-37.
12. Sousa RL, Sousa ESS, Silva JCB, Filizola RG. Fidedignidade do Teste-reteste na Aplicação do Índice Menopausal de Blatt e Kupperman. *Rev. Bras.*

Ginecol. Obstet. 2000;22(8):481-487.

13. Sorpreso IC, Vieira LH, Haidar MA et al. Multidisciplinary approach during menopausal transition and postmenopause in Brazilian women. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(4):283-6.

14. Sorpreso ICE, Laprano Vieira LH, Longoni Calió C et al. Health education intervention in early and late postmenopausal Brazilian women. Climacteric. 2012;15(6):573-80.

15. Saccomani S. et al. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: A population-based study. Menopause. 2017;(9):1065-1070.

16. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. Climacteric. 2009;12 Suppl 1:32-5. Review.

17. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Michell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. Menopause. 2017; 24(8): 886-893.

18. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. Menopause. 2012;19(4):406-12.

19. Park MK, Satoh N, Kumashiro M. Mental workload under time pressure can trigger frequent hot flashes in menopausal women. Ind Health. 2008;46(3):261-8.

20. Algra Ale, Tijssen JGP et al. Heart Rate Variability From 24-Hour Electrocardiography and the 2-year Risk for Sudden Death. Circulation. ed. 88, p. 180-185.1993.

21. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 2009;24(2):205- 217.

22. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med. 1999. 10;340(23):1801.

23. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. Nature. 2000;407(6803):538-41.

24. Filardo EJ, Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(8):362-7.

25. Douglas PS & Poppas A. Overview of cardiovascular risk factors in women. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cardiovascular-risk-factors-in->

women?csi=427f01d8-e27e-4d25-b9d3-1adea5ede178&source=contentShare.

2019. Acessado em 03/06/2019.

26. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178:70-83.

27. Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie WM, Das Neves EM, Azevedo RS, Sorpreso IC, Soares Júnior JM, Baracat EC. Metabolic disorder and obesity in 5027 Brazilian postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(10):717-20.

28. Tairova MS, Graciolli LO, Tairova OS, De Marchi T. Analysis of Cardiovascular Disease Risk Factors in Women. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(8):1370-1375.

29. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.

30. D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart.* 2013;8(1):11-23.

31. Petisco AC, Assef JE, de Jesus CA, Saleh MH, Barbosa JE, Costa de Souza Le Bihan et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in Brazilian postmenopausal women with low and intermediate risk by Framingham score. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(3):401-410.

32. Maturana MA, Franz RF, Metzdorf M, da Silva TR, Spritzer PM. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. *Maturitas.* 2015;81(2):311-6.

33. Brazilian Cardiology Society Brazilian Climacteric Association I Brazilian Guidelines on prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women and the influence of hormone replacement therapy (HRT). *Arq Bras Cardiol.* 2008. 91(Supl.1):1–23

34. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010;17(3):456-61.

35. de Zambotti M, Colrain IM, Sasso SA et al. Vagal withdrawal during hot flashes occurring in undisturbed sleep. *Menopause.* 2013;20(11):1147-53.

36. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol.* 1997. 80: 302–5.

37. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* 2001, 91: 2611–8.
38. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, 14: 791–9.
39. Marinho RM, Soares JM Jr, Santiago RC, Maganhin CC, Machado F, De Miranda Cota AM, Baracat EC. Effects of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;60(3-4):230-4.
40. Chan SH, Wu KL, Chang AY, Tai MH, Chan JY. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension. *Hypertension*. 2009;53(2):217-27.
41. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M et al. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(3):321-31.
42. Valenti VE. O uso recente da variabilidade da frequência cardíaca para pesquisa. *Journal of Human Growth and Development*. 2015;25(2): 137-140.
43. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.
44. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*, 12^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
45. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. 1;93(5):1043-65.
46. Arroyo A, Yeh J. Understanding the menopausal transition, and managing its clinical challenges. *Sex Reprod Menop*. 2005;3(1):12-7.
47. Pinkerton JV, Zion AS. Vasomotor symptoms in menopause: Where we've been and where we're going. *J Womens Health*. 2006;15(2):135-45.
48. Speroff L, Fritz MC. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 62174.
49. Utian WH. The international menopause society menopause-related terminology definitions. *Climacteric*. 1999;2:284-6.
50. Shifren JL et al. for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society.

Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. 2014. The North American Menopause Society. Disponível em:<<https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations/chapter-1-menopause>>.

51. Oliveira J, Peruch MH, Gonçalves S, Haas P. Female hormone pattern: menopause and replacement therapy. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2016;48(3):198.
52. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):397-410.
53. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(4):637-59.
54. De Lorenzi DRS, Danelon C, Saciloto B, Padilha Jr. I. Predicting factors of climacteric symptoms. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(1): 12-19.
55. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause- specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas*. 2009;62:153-9.
56. Evans EM, Racette SB. Menopause and risk for obesity: how important is physical activity? *J Womens Health*. 2006;15(2):211-3.
57. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, Cai H, Yang G, Li H, Zeng W, Shu X. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai women's health study. *Menopause*. 2008;15(5):924-33.
58. Carels R, Darby L, Cacciapaglia HM, Douglass OM. Reducing cardiovascular risk factors in postmenopausal women through a lifestyle change intervention. *J Women Health*. 2004;13(4):412-26.
59. Chan MF, Ko CY, Day MC. The effectiveness of an osteoporosis prevention education programme for women in Hong Kong: a randomized controlled Trial. *J Clin Nur*. 2005;14:1112-23.
60. Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM, Ganz PA, Ory M. Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors. *Qual Life Res*. 2004;13:993-46.
61. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeestc, Flaws JA. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Health*. 2003;12(5):459-72.
62. Appling S, Paez K, Allen J. Ethnicity and vasomotor symptoms in

- postmenopausal women. *J Womens Health*. 2007;16(8):1130-8.
63. Burger H. The Menopausal transition—endocrinology. *Journal Sex Med*. 2008; 10: 2266-73.
 64. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2011;109(6):687-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.236687. Review.
 65. Ryan KJ. Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res*. 1982;42(8 Suppl):3342s-4s.
 66. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3 Suppl):S116-24. PubMed PMID: 11511861.
 67. Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB reports*. 2016;49(9):488-96.
 68. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
 69. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3- OH kinase. *Nature*. 2000;407(6803):538-41.
 70. Mihoko Akiooshi, Kiyoko Kato et al. Relationship between estrogen, vasomotor symptoms, and heart rate variability in climateric women. *J. Med. Sci*. 2011; 58: 49-59.
 71. Liu XM, Chan HC, Ding GL, Cai J, Song Y, Wang TT, Zhang D, Chen H, Yu MK, Wu YT, Qu F, Liu Y, Lu YC, Adashi EY, Sheng JZ, Huang HF. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gai/Ca(2+)/CREB pathway. *Aging Cell*. 2015;14(3):409-20.
 72. Kohrt WM, Wierman ME. Preventing Fat Gain by Blocking Follicle-Stimulating Hormone. *N Engl J Med*. 2017;377(3):293-295.
 73. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(10):3561–3568.
 74. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharml Educ*. 2007; 71(4): 78. PMID: 17786266.
 75. Machado AB. *Neuroanatomia funcional*, [SI]: Atheneu, 2005.
 76. Cooke, W. H., Cox, J. F., Diedrich, A. M., Taylor, J. A., Beightol, L. A., Ames, J. E et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*

Physiology. 1998; 274(2), H709–H718.

77. Pachol MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Ver. Ciênc Med. 2002; 11(1):27-37.

78. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Med Bio Eng Comput. 2006;44(12):1031-51.

79. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Front Psychol. 2014;5:1-19.

80. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. Glob Adv Health Med. 2015; 4(1):46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.

81. Moyes CD, Schulte PM. Princípios de Fisiologia Animal, 2º ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

82. Li JKJ. Series on Bioengineering & Biomedical Engineering: Dynamics of the vascular system. Vol 1. Singapura: World Scientific; 2004.

83. Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1088: 361-72. doi: 10.1196/annals.1366.014.

84. Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. Ital Heart J 2002;3:439-45.

85. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly. 2004;134(35-36):514- 522.

86. Fronchetti L, Aguiar CA, Aguiar AF, Nakamura FY, De-Oliveira FR. Modificações da variabilidade da frequência cardíaca frente ao exercício e treinamento físico. R. Min. Educ. Fís. 2007;15(2):101-129.

87. Pumpila J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. Int J Cardiol. 2002;84(1):1-14.

88. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Heart rate variability as a tool for the investigation of the autonomic nervous system. Revista brasileira de hipertensão[Internet]. 2005;12:[14-20pp].

89. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA.

- Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):210-20.
90. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36:95–99.
 91. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
 92. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analyses. In: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editors. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2013: p 9-42.
 93. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282-91.
 94. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Malliani A, Porta A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112(4):465-70. Epub 2005 Jul 18. Erratum in: *Circulation.* 2005;112(9):e122. Mallani, Alberto [corrected to Malliani, Alberto].
 95. Lagranha CJ, Silva TLA, Silva SCA, Braz GRF, da Silva AI, Fernandes MP, Sellitti DF. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sci.* 2018;192:190-198. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.043. Epub 2017 Nov 28. Review.
 96. Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. *Semin Reprod Med.* 2009;27(4):338-45.
 97. Ciriello J, Caverson MM. Effect of estrogen on vagal afferent projections to the brainstem in the female. *Brain Res.* 2016;1636:21-42. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.041.
 98. Brockbank CL, Chatterjee F, Bruce SA, Woledge RC. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp Physiol.* 2000; 85 (3): 327-30.
 99. Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães VRFS, Papa V, Catai AM et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(7): 871-877.
 100. Eller NH. Total power and high frequency components of heart

rate variability Aland risk factors for atherosclerosis. *Auton Neurosci*. 2007 Jan 30;131(1-2):123-30. Epub 2006.

101. Lee JO, Kang SG, Kim SH, Park SJ, Song SW. The Relationship between Menopausal Symptoms and Heart Rate Variability in Middle Aged Women. *Korean J Fam Med*. 2011; 32(5):299305.
102. Lavi S, Nevo O, Thaler I, Rosenfeld R, Dayan L, Hirshoren N, Gepstein L, Jacob G. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(2):R788-93. Epub 2006.
103. de Kat AC, Dam V, Onland-Moret NC, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, van der Schouw YT. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Med*. 2017;15(1):2. doi:10.1186/s12916-016-0762-8. Erratum in: *BMC Med*. 2017;15(1):74.
104. Fontes AMGG, de Oliveira LS, Vanderlei FM, Garner DM, Valenti VE. Waist-Stature Ratio And Its Relationship With Autonomic Recovery From Aerobic Exercise In Healthy Men. *Sci Rep*. 2018;8(1):16093. doi:10.1038/s41598-018-34246-5.
105. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1
106. Vanderlei LCM, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):854-859.
107. Karmakar CK, Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Complex correlation measure: a novel descriptor for Poincaré plot. *BioMedical Engineering OnLine*. 2009;8:17.
108. Dias DPM. Software CardioSeries 2.4. Disponível em: <http://www.danielpenteado.com/cardioseries>.
109. ABESO – Diretrizes brasileiras de obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica: São Paulo, 2009/2010.
110. Vieira S. Introdução à estatística. 4. ed. Rio de Janeiro: 2010. P.109 – 124; 328.

111. Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Henderson BE. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5 Pt 2):1301-6.Review.
112. Neufeld IW, Kiselev AR, Karavaev AS, Prokhorov MD, Gridnev VI, Ponomarenko VI, Bezruchko BP. Autonomic control of cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015;16(1):11-20. doi: 10.5152/jtgga.2015.15201. eCollection 2015.
113. Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, Väänänen H, Sovijärvi AR, Ylikorkala O, Mikkola TS. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17(2):31520.
114. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010 May;17(3):456-61.
115. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause.* 2012;19(4):406-12.
116. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, Wamala S, Al-Khalili F, Schenck- Gustafsson K, Orth-Gomer K. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med.* 2004;255(1):13-21.
117. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(2):878-83.
118. Dantas EM, Andreão RV, da Silva VJ, Ribeiro AL, Kemp AH, Brunoni AR, Lotufo PA, Rodrigues SL, Bensenor IM, Mill JG. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. *Physiol Meas.* 2015;36(10):2119-34.
119. Chan SH, Chan JY. Brain stem NOS and ROS in neural mechanisms of hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(1):146-63. PubMed PMID: 23418728.
120. Kaludercic N, Deshwal S, Di Lisa F. Reactive oxygen species and redox compartmentalization. *Front Physiol.* 2014;5:285.
121. Dantas EM, Kemp AH, Andreão RV, da Silva VJD, Brunoni AR,

- Hoshi RA, Bensenor IM, Lotufo PA, Ribeiro ALP, Mill JG. Reference values for short- term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*. 2018;55(6):e13052.
122. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency- domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1309-16. doi:10.1016/j.hrthm.2016.02.006. Epub 2016.
123. Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(3):207-16. doi: 10.1111/anec.12148. Epub 2014 Mar 6. Review.
124. Yoo CS, Lee K, Yi SH, Kim JS, Kim HC. Association of heart rate variability with the framingham risk score in healthy adults. *Korean J Fam Med*. 2011;32(6):334-40.
125. Jelinek HF, Md Imam H, Al-Aubaidy H, Khandoker AH. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the framingham risk score in a rural population. *Front Physiol*. 2013;4:186. doi: 10.3389/fphys.2013.00186. eCollection 2013.
126. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Mistretta SQ, Domitrovich PP, Gottdiener JS, Rich MW, Kleiger RE. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(11):1169-74.
127. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3. Epub 2012. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9840):474.
128. Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, Kanzaki A, Kakutani-Hatayama M, Okazaki H, Shoji T, Moriwaki Y, Yamamoto T, Emoto M, Inaba M, Namba M. Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in

patients with cardiovascular risks: HSCAA study. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):409-14.

129. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106(25):3143–3421.

130. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W et al (2010) Women’s Health Initiative Research Group. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3(2):128–134.

131. Bajracharya, S., Rai, B., Giri, R., & Joshi, R. (2018). Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women Using Framingham Scale in Eastern Nepal. *Medical Journal of Shree Birendra Hospital*, 17(2), 51- <https://doi.org/10.3126/mjsbh.v17i2.19935>.

132. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75: 1102–9.

133. Kim SH, Sim MY, Park SB. Association between duration of reproductive lifespan and Framingham risk score in postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;82(4):431-5.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo A: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da modulação autonômica cardíaca em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia

Pesquisador: Isabel Cristina Esposito Sorpreso

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65628517.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.977.216

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo analítico e transversal, os quais serão analisados dados de 93 mulheres, com faixa etária entre 40 a 65 anos e diagnóstico de pós-menopausa. As voluntárias serão divididas em dois grupos: (1) grupo pós-menopausa precoce (ausência de menstruação por 1 ano e 5 anos) e (2) pós-menopausa tardia (ausência de menstruação > 5 anos). Este trabalho será desenvolvido no Ambulatório de Climatério do Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todas as mulheres serão submetidas à consulta médica individual com preenchimento de ficha clínica (dados sociodemográficos, anamnese e questionários de saúde) e exames físicos, ginecológicos e complementares. Os questionários de saúde utilizados serão: Índice Menopausal de "Kupperman-Blatt" (IMK), Women's Health Questionnaire (WHQ), Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), os quais serão aplicados por equipe devidamente treinada. O procedimento da captação dos intervalos RR será realizado de forma individual, por meio do receptor de FC Polar RS800CX (Polar Electro, Kempele, Finlândia), em decúbito dorsal, repouso com respiração espontânea por 30 minutos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a modulação autonômica cardíaca de mulheres na pós-menopausa

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2561-7585 **Fax:** (11)2561-7585 **E-mail:** cipeeqadm@hc.fm.usp.br

Anexo B: FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO CARACTERIZAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES NA TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA E NA PÓS-MENOPAUSA.		ID: _____
ANAMNESE		
Nome:	Data:	
Data Nascimento:	Idade:	Raça/Cor:
Estado civil:	Renda:	Escolaridade:
RG:	CPF:	Natur.: Nacionalidade:
Profissão:	Local de trabalho:	
Telefone:	Prontuário:	
Endereço:	Bairro:	CEP:
Diagnóstico Clínico:		
Histórico:		
Medicamentos utilizados:		
Resultados de Exames complementares:		
HÁBITOS DE VIDA:		
Fumante: () SIM () NÃO	Atividade Física: () NÃO	Frequência:
NÃO Qtos/dia:	() SIM	
Ex- fumante: ()	Etilista: () NÃO () SIM	Frequência:
tempo de uso:		
Antecedentes Pessoais e Doenças Associadas:		
Drogas:		
HAS:	DM:	AVC: Tireoides: Asma: Neoplasias: Mama: Útero:
Colo:		
Paridade:	Nº filhos vivos:	
Número de Aborto:	Espontâneo: () SIM () NÃO	
Numero de Gravidez:	Idade do Primeiro parto:	Idade do Ultimo Parto:
Menarca:	Ultima Menstruação:	Idade da Menopausa:
EXAME FÍSICO		
Estado Nutricional: Eutrófico () Desnutrido () Sobrepeso () Obeso ()		
Altura:	Peso:	IMC:
Circunferência Abdominal:	Circ.	
Quadril:	Edema MMII: () SIM () Não	
Cianose: () Periférica () Central		
Sinais Vitais: FC: Pulso: Cheio () Fino () Rítmico () Arrítmico ()		
FC:	PA:	
Avaliador:	Data:	

ANEXO C: ÍNDICE MENOPAUSAL DE KUPPERMAN-BLATT

CARACTERIZAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES NA TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA E NA PÓS-MENOPAUSA.	
Nome:	ID:

ÍNDICE DE KUPPERMANN	Total: _____
-----------------------------	--------------

Tipo dos sintomas	Leves	Moderados	Acentuados
Vasomotores	4	8	12
Parestesias	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralgia e ou mialgia	1	2	3
Cefaleia	1	2	3
Palpitações	1	2	3
Formigamento	1	2	3
Total	17	34	51

Leve: até 19

Nº fogachos/dia: _____

Moderado: 20 a 35

Idade de início dos fogachos: _____

Acentuado: acima de 35

ANEXO D: PLANILHA DO RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM

From The Framingham Heart Study		Enter Values Here	
General CVD Risk Prediction			
Risk Factor	Units	(Type Over Placeholder Values in Each Cell)	Notes
Sex	male (m) or female (f)	f	
Age	years	30	
Systolic Blood Pressure	mmHg	125,0	
Treatment for Hypertension	yes (y) or no (n)	n	
Smoking	yes (y) or no (n)	n	
Diabetes	yes (y) or no (n)	n	
HDL	mg/dL	45	
Total Cholesterol	mg/dL	180	
Your 10-Year Risk			
(The risk score shown is derived on the basis of an equation. Other print products, use a point-based system to calculate a risk score that approximates the equation-based one.)		1,3%	If value is < the minimum for the field, enter the minimum value. If value is > the maximum for the field, enter the maximum value.

Your Heart/Vascular Age

30

Calculator prepared by R.B. D'Agostino and M.J. Pencina based on a publication by D'Agostino et al. in Circulation

ANEXO E: CÁLCULOS DA RERESSÃO LINEAR SIMPLES

RESUMO DOS RESULTADOS
rMSSD x Idade

<i>Estatística de regressão</i>	
R múltiplo	0,06
R-Quadrado	0,00
R-quadrado ajustado	-0,03
Erro padrão	18,25
Observações	32,00

ANOVA

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	40,43	40,43	0,12	0,73
Resíduo	30	9994,22	333,14		
Total	31	10034,65			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Interseção	46,27	53,80	0,86	0,40	-63,61	156,15	-63,61	156,15
TPM Media M 3	-0,33	0,94	-0,35	0,73	-2,25	1,60	-2,25	1,60

RESUMO DOS RESULTADOS

rMSSD x Tempo de
PM

<i>Estatística de regressão</i>	
R múltiplo	0,441627
R-Quadrado	0,195034
R-quadrado ajustado	0,168202
Erro padrão	9,766177
Observações	<u>32</u>

ANOVA

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	693,2734	693,2734	7,268677	0,011392
Resíduo	30	2861,347	95,37822		
Total	<u>31</u>	<u>3554,62</u>			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Interseção	33,99632	3,373223	10,07829	0,00	27,10728	40,88537	27,10728	40,88537
TPM Média M 3	-0,98045	0,363663	-2,69605	0,011392	-1,72315	-0,23775	-1,72315	-0,23775

RESUMO DOS RESULTADOS

FRS x IdadeEstatística de regressão

R múltiplo	0,756524
R-Quadrado	0,572329
R-quadrado ajustado	0,55588
Erro padrão	1,185292
<u>Observações</u>	<u>28</u>

ANOVA

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	48,88323	48,88323	34,79438	0,00
Resíduo	26	36,52785	1,404917		
<u>Total</u>	<u>27</u>	<u>85,41109</u>			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Interseção	-20,3725	4,501196	-4,52602	0,000117	-29,6248	-11,1201	-29,6248	-11,1201
Idade	0,464649	0,078772	5,898676	0,00	0,302732	0,626567	0,302732	0,626567

RESUMO DOS RESULTADOS

FRS x Tempo de PM

Estatística de regressão

R múltiplo	0,699196
R-Quadrado	0,488875
R-quadrado ajustado	0,469216
Erro padrão	1,295788
Observações	<u>28</u>

ANOVA

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	41,75535	41,75535	24,86819	0,00
Resíduo	26	43,65573	1,679067		
Total	<u>27</u>	<u>85,41109</u>			

	<i>Coeficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Interseção	3,78727	0,532575	7,111239	0,00	2,692546	4,881994	2,692546	4,881994
Tempo de PM	0,302365	0,060633	4,986802	0,00	0,177732	0,426998	0,177732	0,426998

Anexo F: Tabela de F para $\alpha=5\%$, segundo o número de graus de liberdade do numerados e do denominador

Nº de g. l. do denominador	Número de graus de liberdade do numerador								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241
2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4
3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,50	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21