



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE**



**Governo do  
Estado da Bahia**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE**

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA  
MEDIANTE ESTRESSE CARDIOVASCULAR INDUZIDO PELA ISOMETRIA DE  
PREENSÃO MANUAL EM ADULTOS JOVENS E IDOSOS**

**ALINNE ALVES OLIVEIRA**

**Orientador: Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula**

**Jequié  
2023**

**ALINNE ALVES OLIVEIRA**

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E COMPLACÊNCIA  
INTRACRANIANA MEDIANTE ESTRESSE CARDIOVASCULAR  
INDUZIDO PELA ISOMETRIA DE PREENSÃO MANUAL EM  
ADULTOS JOVENS E IDOSOS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, como requisito para obtenção do título de doutora, área de concentração em Saúde Pública para apreciação e julgamento da Banca Examinadora.

LINHA DE PESQUISA: Vigilância à Saúde  
ORIENTADOR: Dr. Rafael Pereira de Paula

**Jequié  
2023**

O48m Oliveira, Alinne Alves

Modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana mediante estresse cardiovascular induzido pela isometria de preensão manual em adultos jovens e idosos / Alinne Alves Oliveira.- Jequié, 2023.

100f.

(Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB, sob orientação do Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula)

1.Complacência 2.Pressão intracraniana 3.Exercício físico 4.Força da

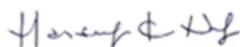
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**OLIVEIRA**, Alinne Alves. Modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana mediante estresse cardiovascular induzido pela isometria de preensão manual em adultos jovens e idosos. 2023. Tese [doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, área de concentração em Saúde Pública. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-BA, 2023.

### BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula  
Doutor em Engenharia Biomédica  
Professor Adjunto da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde  
Orientador e Presidente da Banca Examinadora



Prof. Prof. Dr. Mansueto Gomes Neto  
Doutor Medicina e Saúde  
Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



Prof. Dr. Vitor Oliveira Carvalho  
Doutor em Cardiologia  
Professor Adjunto da Universidade Federal de Sergipe  
Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, Centro de Ciências  
Biológicas e da Saúde



Prof. Dr. Cezar Cassoti  
Doutor em Ciências Fisiológicas  
Professor Titular da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e saúde (UESB)



Prof.ª. Dr.ª. Iura Gonzalez Nogueira Alves  
Doutora em Ciências da Saúde  
Professora Adjunta da Universidade Federal da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (UFS)

Jequié/BA, 23 de novembro de 2023

## AGRADECIMENTO

- Sou extremamente grata ao meu orientador Prof. Dr. **Rafael Pereira de Paula**, que depositou confiança em minha proposta de tese. Obrigada por me mostrar que sou capaz e me motivar durante todo processo.
- A toda minha família por sempre torcerem por mim. Mãe (Leni), Pai (Antonio) e irmãos: Anne, Alanne, Amanda e Brunno, vocês são meu LAR e meu acalento.
- Ao meu Marido **Luciano** por compreender o processo de doutorado e me dá o suporte necessário para sempre seguir em frente.
- Aos meus filhos (**Bernardo e Gabriella**) que mesmo pequenos entenderam as “ausências” de mamãe.
- Aos pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Neuromuscular (GPFN) (Mateus, Julia, Gabriel, Filipe, Diego, Sérgio) meus colegas de “bancada”, alunos e professores, obrigada pelo apoio e dedicação, vocês foram imprescindíveis na coleta e no desenvolvimento da tese e deixaram o processo mais leve.
- Aos voluntários que aceitaram colaborar com a ciência e tornar um projeto realidade.
- A toda equipe da Brain4care® pela solicitude e confiança nesse projeto e na equipe do GPFN.
- Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pelo empenho na condução do Programa.
- Aos professores que se dispuseram a participar desta banca e a dar suas contribuições que serão necessárias para o êxito deste trabalho.
- Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela atenção e disponibilidade.

## RESUMO

OLIVEIRA, Alinne Alves. **Modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana mediante estresse cardiovascular induzido pela isometria de preensão manual em adultos jovens e idosos**. 2023. Tese [doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-BA, 105p.

A reação do sistema nervoso autônomo (SNA) exerce uma regulação importante a fim de neutralizar, garantindo a estabilidade fisiológica, porém a resposta biológica depende de fatores individuais como sexo, idade e morbidades. O encéfalo, por sua vez, integra informações para se adaptar às condições impostas pelo meio, atenuando e ajustando mudanças de fluxo sanguíneo e pressão arterial (PA) em detrimento da manutenção da pressão intracraniana (PIC). A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida indireta da atividade do SNA que pode fornecer informações sobre a interação PIC-SNA e a análise dos picos da pressão de pulso craniano pode fornecer informações adicionais sobre complacência intracraniana (CIC). Portanto, os objetivos dessa tese como delineamento transversal foram: 1) Avaliar a confiabilidade e consistência da medida CIC não invasiva em adultos jovens, antes, durante e após contração isométrica de preensão manual; 2) realizar análise de componentes principais obtidos por meio de avaliação não invasiva dos parâmetros cardiovasculares mecânicos (PA), neurovasculares (VFC) e pressão de pulso intracraniano (P2/P1) a fim de obter uma análise exploratória e 3) comparar a modulação autonômica cardíaca e CIC mediante estresse cardiovascular induzida pela isometria de preensão manual em adultos jovens e idosos. Para avaliar a confiabilidade foi calculado o coeficiente de correlação interclasses; para realizar uma análise exploratória das variáveis de estudo foi utilizado análise de componentes principais (ACP) e para a comparação das variáveis CIC e VFC, foi utilizado o teste ANOVA *Three Way*. Os resultados foram apresentados sob a forma de três artigos demonstrando que a medida não invasiva da CIC em jovens tem boa confiabilidade; a ACP gerou dois componentes capazes de explicar 62.4% do modelo de variância; e os idosos, independente do sexo apresentam menor CIC e VFC comparando aos adultos jovens, as mulheres apresentam menor CIC e maior VFC comparada aos homens e a ativação do SNA simpático age diferente antes e após da contração isométrica em idosos e jovens.

**Palavras-chave:** Complacência. Pressão intracraniana. Exercício físico. Força da mão. Monitorização Neurofisiológica. Frequência Cardíaca. Sistema Nervoso Autônomo

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Alinne Alves. **Cardiac autonomic modulation and intracranial compliance under cardiovascular stress induced by handgrip in young and older adults**. 2023. Thesis [doctorate]. Graduate Program in Nursing and Health at the State University of Southwest Bahia, Jequié-BA, 121p.

The reaction of autonomic nervous system (ANS) exerts important regulation in order to neutralize, guaranteeing physiological stability, but the biological response depends on individual factors such as gender, age and morbidities. The brain, in turn, integrates information to adapt to the conditions imposed by the environment, attenuating and adjusting changes in blood flow and blood pressure (BP) to the detriment of maintaining intracranial pressure (ICP). Analysis of heart rate variability (HRV) is an indirect measure of ANS activity that can provide information on ICP-SNA interaction and analysis of cranial pulse pressure peaks can provide additional information on intracranial compliance (ICC). Therefore, the objectives of this thesis were: 1) to assess the reliability and consistency of non-invasive ICC measurement in young people before, during and after isometric handgrip contraction; 2) to perform principal component analysis obtained through non-invasive assessment of mechanical cardiovascular parameters (BP), neurovascular parameters (HRV) and intracranial pulse pressure (P2/P1) in order to obtain an exploratory analysis and 3) to compare cardiac autonomic modulation and ICC under cardiovascular stress induced by isometric handgrip in young and older adult. The interclass correlation coefficient was calculated to assess reliability; principal component analysis (PCA) was used to carry out an exploratory analysis of the study variables, and the three-way ANOVA test was used to compare the IC and HRV variables. The results were presented in the form of three articles showing that the non-invasive measurement of ICC in young people has good reliability; the PCA generated two components capable of explaining 62.4% of the variance model; and the elderly, regardless of gender, have lower ICC and HRV compared to young people, women have lower ICC and higher HRV compared to men and activation of the sympathetic ANS acts differently before and after isometric contraction in the older adult and the young.

**Keywords:** Complacency. Intracranial pressure. Physical exercise. Hand strength. Neurophysiological monitoring. Heart Rate. Autonomic Nervous System

## RESUMEN

OLIVEIRA, Alinne Alves. **Modulación autonómica cardíaca y distensibilidad intracraneal bajo estrés cardiovascular inducido por isometría de presión manual en jóvenes y ancianos**. 2023. Tesis [doctorado]. Programa de Posgrado en Enfermería y Salud de la Universidad Estadual del Sudoeste de Bahia, Jequié-BA, 121p.

La reacción del sistema nervioso autónomo (SNA) ejerce una importante regulación para neutralizar, garantizando la estabilidad fisiológica, pero la respuesta biológica depende de factores individuales como el sexo, la edad y las morbilidades. El cerebro, por su parte, integra la información para adaptarse a las condiciones impuestas por el entorno, atenuando y ajustando los cambios en el flujo sanguíneo y la presión arterial (PA) en detrimento del mantenimiento de la presión intracraneal (PIC). El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una medida indirecta de la actividad del SNA que puede proporcionar información sobre la interacción PIC-SNA y el análisis de los picos de presión del pulso craneal puede proporcionar información adicional sobre la distensibilidad intracraneal (CCI). Por lo tanto, los objetivos de esta tesis fueron: 1) evaluar la fiabilidad y consistencia de la medición no invasiva de la CCI en personas jóvenes antes, durante y después de la contracción isométrica de la empuñadura; 2) realizar un análisis de componentes principales obtenido mediante la evaluación no invasiva de parámetros mecánicos cardiovasculares (PA), neurovasculares (VFC) y de presión de pulso intracraneal (P2/P1) para obtener un análisis exploratorio y 3) comparar la modulación autonómica cardíaca y la CCI bajo estrés cardiovascular inducido por la empuñadura isométrica en personas jóvenes y ancianas. Se calculó el coeficiente de correlación interclases para evaluar la fiabilidad; se utilizó el análisis de componentes principales (ACP) para realizar un análisis exploratorio de las variables de estudio, y la prueba ANOVA de tres vías para comparar las variables de CI y VFC. Los resultados se presentaron en forma de tres artículos que muestran que la medición no invasiva de la CCI en los jóvenes tiene una buena fiabilidad; el ACP generó dos componentes capaces de explicar el 62,4% del modelo de varianza; y los ancianos, independientemente de su sexo, tienen menor CCI y VFC en comparación con los jóvenes, las mujeres tienen menor CCI y mayor VFC en comparación con los hombres y la activación del SNA simpático actúa de manera diferente antes y después de la contracción isométrica en los ancianos y los jóvenes.

**Palabras clave:** Complacencia. Presión intracraneal. Ejercicio físico. Fuerza de la mano. Monitorización neurofisiológica. Frecuencia Cardíaca. Sistema nervioso autónomo.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1** - Esboço do protocolo da pesquisa

**Figura 2** - (A) O sistema brain4care® de monitorização da complacência e pressão intracraniana, (B) Padrões característicos de ondas da pressão intracraniana, (C) Posicionamento do sensor no voluntário da pesquisa.

**Figura 3 - Figura 1 do artigo 2.** ACP das 7 variáveis [*PAD* pressão arterial diastólica, *PAS* pressão arterial sistólica, *PP* pressão de pulso, *P2/P1* relação do pico de pressão de pulso cerebral, *FC* frequência cardíaca, *0V* ativação simpática, *2UV* ativação parassimpática] mensuradas nos 299 indivíduos. **A)** Representação das variáveis do estudo bidimensionadas de componentes principais explicando a variância de 62,4% do modelo. **B)** Matriz de correlação das variáveis.

**Figura 4 - Figura 2 do artigo 2.** Representação da ACP das variáveis do estudo bidimensionadas das componentes principais separada por idade e representadas por sexo feminino os ícones de cor vermelho e masculino os ícones pretos A) população jovem e B) população idosa e suas respectivas matriz de correlação das variáveis.

**Figura 5 - Figura 1 do artigo 3.** Média e erro padrão dos parâmetros *P2/P1*, *0V* e *2UV* registrados antes (PRÉ), durante (ISOM) e após (POS) a contração isométrica de preensão manual.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Dados descritivos dos voluntários (tabela 1 do artigo1).

**Tabela 2.** Média  $\pm$ DP, Coeficiente de correlação interclasse com intervalo de confiança de 95% e erro padrão da média (SEM) da relação P2/P1, TTP e FC obtidos antes, durante e após a contração isométrica de preensão palmar (tabela 2 do artigo 1).

**Tabela 3.** Dados descritivos dos voluntários (tabela 1 do artigo 2).

**Tabela 4.** Componentes principais (CPs), autovalores (Eigenvalues) e porcentagem da variância explicada e proporção acumulada (%) pelos componentes (tabela 2 do artigo 2).

**Tabela 5.** Coeficientes de ponderação de cada variável dentro dos dois primeiros componentes principais (tabela 3 do artigo 2).

**Tabela 6.** Caracterização da amostra categorizada por sexo e idade. Dados paramétricos apresentados em média e erro padrão e as variáveis não paramétricas das comorbidades apresentadas em valores absolutos e relativos (tabela 1 do artigo 3).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

0V	Nenhuma variação
1V	Uma variação
2LV	Duas variações semelhantes ( <i>like Variable</i> )
2UV	Duas variações diferentes ( <i>unlike variable</i> )
ACP	Análise de componentes principais
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância à Saúde
ApEn	Entropia Aproximada ( <i>Approximate Entropy</i> )
BPM	Batimento por minuto
BRA	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina
CIC	Complacência Intracraniana
CM	Centímetros
CO <sub>2</sub>	Gás Carbônico
CPs	Componentes principais
CRAS	Centro de Referência de Assistência Social
DC	Débito Cardíaco
DM	Diabetes melitos
DP	Desvio padrão
EIPM	Exercício isométrico de preensão manual
eNO	Enzima Óxido Nítrico sintase
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESF	Estratégia de Saúde da Família

FC	Frequência Cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFT	Transformada rápida de Fourier ( <i>Fast Fourier Transform</i> )
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HFnu	Componente de alta frequência em unidade normalizada ( <i>High Frequency</i> )
HZ	Hertz
ICC	Coeficiente de Correlação Interclasse
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilos
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LF/HF	Razão entre baixa e alta frequência
LFnu	Componente de baixa frequência em unidade normalizada ( <i>Low Frequency</i> )
MDC	Mínima Mudança Detectável ( <i>Minimal Detectable Change</i> )
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
NN	Intervalos dos batimentos normais a normais
NN50	Intervalos NN maiores que 50ms
NO	Óxido Nítrico
nu	Unidade normalizada
P1	Primeiro pico de onda
P2	Segundo pico de onda

P2/P1	Relação entre segundo e primeiro pico da onda de pulso craniana
P3	Terceiro pico de onda
PA	Pressão Arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIC	Pressão Intracraniana
PNN50	Divisão de NN50 pelo número total de intervalos NN
PP	Pressão de Pulso
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
RMSSD	Raiz quadrada da diferença média quadrática entre intervalos NN
RR	Intervalos entre a onda R do eletrocardiograma
SampEn	Entropia da Amostra
SD1	Desvio Padrão da variabilidade instantânea a cada RR
SD2	Desvio Padrão de intervalos RR contínuos de longo prazo
SDANN	Desvio padrão entre os intervalos NN médios ( <i>Standard Deviation average</i> )
SDNN	Desvio padrão entre os intervalos NN ( <i>Standard Deviation</i> )
SEM	Erro padrão médio de medidas repetidas ( <i>Standard Error of repeated Measurements</i> )
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TTP	Tempo Para o Pico
UESB	Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
WK	Windkessel

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1	Estresse cardiovascular induzido pelo exercício	16
3.2	Variabilidade da frequência cardíaca e controle autonômico cardíaco	18
3.3	Pressão intracraniana e pressão arterial	23
3.4	Pressão arterial e fluxo sanguíneo cerebral (efeito windkessel)	26
3.5	Modulação autonômica cardíaca e pressão intracraniana	27
3.6	Pressão intracraniana e complacência intracraniana	29
3.7	Diferença na modulação em jovens e idosos	33
4	MÉTODO	38
4.1	Delineamento do estudo	38
4.2	Local	38
4.3	Amostra	38
4.4	Coleta de dados	38
4.5	Procedimento	39
4.6	Variáveis do estudo	40
4.7	Análise de dados	43
4.8	Aspectos éticos	45
5	RESULTADO	46
	Artigo 1: Confiabilidade da complacência intracraniana antes, durante e após a contração isométrica de preensão manual.	47
	Artigo 2: Interação cardio-neurovascular e complacência intracraniana: uma análise de componentes principais	56
	Artigo 3: Complacência intracraniana e controle autônomo – A influência do sexo e idade em situação de estresse cardiovascular induzido por isometria de preensão manual, um estudo transversal	68
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE	92
	ANEXO	94

## 1 INTRODUÇÃO

O controle da dinâmica cardiovascular e cerebrovascular são caracterizados pela habilidade de adaptação fisiológica (biológica) diante perturbações e mudanças de condições externas (PANERAI et al., 2023). Esses mecanismos homeostáticos, incluindo alterações funcionais e estruturais, permitem que o indivíduo mantenha a estabilidade fisiológica e comportamental, apesar das condições ambientais flutuantes. Sobrepostas a essas alterações presumíveis, estão respostas facultativas a eventos imprevisíveis que têm o potencial de serem estressores, e essas respostas requerem mecanismos compensatórios (mecanismos alostáticos) (MCEWEN; WINGFIELD, 2003).

Nas ciências biológicas e biomédicas a homeostase é a estabilidade dos sistemas fisiológicos que mantêm a vida, diferentemente, a alostase é a capacidade de manter a estabilidade através de mudanças e ajustes a eventos previsíveis e imprevisíveis, sendo um processo fundamental para a adaptação e sobrevivência de organismos ou sistemas. Dessa forma, desafios externos iniciam a alostase e o estresse crônico causa uma carga alostática que pode ser medida com múltiplos biomarcadores. (MCEWEN; WINGFIELD, 2003).

O cérebro humano funciona integrando informações para fazer previsões, enquanto se adapta às condições impostas interna e externamente, portanto, pode ser considerado um órgão importante na homeostase e alostase fisiológica (STEFFEN; HEDGES; MATHESON, 2022). Uma das capacidades alostáticas do cérebro é de atenuar mudanças no fluxo sanguíneo cerebral seguida de variações na pressão arterial. Esse mecanismo é definido como autorregulação cerebral e depende da interação de outros sistemas como o controle do sistema nervoso autônomo (SNA)(PANERAI et al., 2023; STERLING; EYER, 1988) .

Em geral o SNA exerce regulação sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), pressão arterial (PA), pressão intracraniana (PIC), podendo ser influenciados por fatores como modulações hormonais e neurais, ciclo circadiano, prática de exercício, situações emocionais, idade e até alterações posturais (FINKELMEYER et al., 2018; KRAUSE; DUCKLES; PELLIGRINO, 2006; ROBERTSON; PAPADHIMA; EDGELL, 2020; SLOAN et al., 2008; STEFFEN; HEDGES; MATHESON, 2022).

Portanto, a análise desses sistemas de interação é importante no processo global que envolve a vigilância em saúde. A avaliação clínica é essencial para gestão

da saúde seja na prevenção como para acompanhamento do tratamento de doenças (WHELTON, 2019). Nesse sentido, atrelado à evolução das técnicas de avaliação, é possível identificar novos biomarcadores e novas variáveis. O advento de tecnologias recentes baseadas em software, inteligência artificial e novas ferramentas de diagnóstico levou ao desenvolvimento de uma variedade de métodos avaliativos na área da saúde (JHA et al., 2022). A medida indireta da PIC através da mensuração da complacência intracraniana (CIC) não invasiva é uma delas (BRASIL et al., 2021).

A PIC é uma medida cerebral complexa que determina a pressão de perfusão cerebral (PPC). O aumento da PIC reduz a CIC e o fornecimento de sangue ao cérebro, o que compromete a função alostática cerebral e a sobrevivência do organismo em muitas espécies (SCHMIDT et al., 2018). A avaliação da CIC de forma não invasiva abre novas perspectivas e possibilidades de análise, diagnóstico e prognóstico. No entanto, valores de normalidade e inconsistências ou componentes de erro devem ser estimados em diferentes populações e faixas etárias (RICKLI et al., 2021; ROJAS et al., 2021).

Dessa forma, o presente estudo propõe gerar conhecimentos acerca da medida não invasiva da complacência intracraniana em jovens e idosos, bem como a interação dessa variável com as variáveis do controle autônomo do coração, em situação de estresse cardiovascular como na isometria de preensão manual.

## **2 OBJETIVOS**

1. Avaliar a confiabilidade e consistência da variável complacência intracraniana não invasiva em adultos jovens, antes, durante e após isometria de preensão manual.
2. Realizar análise de componentes principais obtidos por meio de avaliação não invasiva dos parâmetros cardiovasculares mecânicos (PA), neurovasculares (VFC) e pressão de pulso intracraniano (P2/P1) a fim de obter uma análise exploratória.
3. Comparar a modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana mediante estresse cardiovascular induzida pela isometria de preensão manual em adultos jovens e idosos.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Estresse cardiovascular induzido pelo exercício

O sistema cardiovascular reage em situações diversas durante o dia alterando e ajustando o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, o formato de onda de propagação. Dessa forma o ciclo circadiano, atividades realizadas no dia-a-dia, choque térmico, privação alimentar e esforços físicos provocam respostas compensatórias (DEMIROVIC; RATTAN, 2013).

A especificidade da resposta ao estresse é determinada principalmente pela natureza da perturbação ou do dano induzido pelo estressor e pela variedade de efetores envolvidos (DEMIROVIC; RATTAN, 2013). Algumas formas de “estressar” esse sistema são: através de administração farmacológica (MLADENKA et al., 2018; OKADA; OKADA; FUJII, 2018), exercício físico (SOUZA et al., 2021) e por meio de alterações posturais (FINKELMEYER et al., 2018; PERSEGUINI et al., 2011; PORTA et al., 2007).

Durante o exercício físico, por exemplo, para manter a homeostase corporal, os sistemas se adaptam para manter um equilíbrio e o bom funcionamento metabólico. O consumo de oxigênio, pressão sanguínea, frequência cardíaca, débito cardíaco e todo o metabolismo aumentam, apesar de diferentes maneiras, de acordo com a magnitude e tipo do exercício (OGOHO; AINSLIE, 2009; PERRY; LUCAS, 2021). Além disso, a pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) aumenta ou diminui baseada na ventilação alveolar (isto é, frequência e amplitude respiratória), que é determinada pela intensidade do exercício, e que pode interferir no tônus da vasculatura cerebral. Adicionalmente, há um balanço entre o controle neural simpático e parassimpático durante o exercício físico, modulando os batimentos cardíacos e a reatividade dos vasos (OGOHO; AINSLIE, 2009; SMITH; AINSLIE, 2017).

Ao iniciarmos um exercício físico a compensação mais precoce sobre o sistema cardiovascular é o aumento da FC. Esse ajuste ocorre basicamente pela diminuição no tônus vagal (parassimpático) sobre o coração e ativação do componente simpático. Esses dois mecanismos, isolados ou em conjunto, fazem a FC aumentar, sendo que a intensificação simpática ocorre de forma progressiva e proporcional à potência do exercício (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017).

O exercício isométrico, que consiste em uma contração sustentada contra resistência sem alterar o comprimento do grupo muscular envolvido (contração estática), também produz alterações na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial (PA) e apresenta melhores resultados cardiovasculares em comparação com exercícios aeróbicos dinâmicos e/ou resistidos (CARLSON et al., 2014). Esse fato pode ser explicado pois a compressão mecânica e o acúmulo de metabólitos no tecido muscular durante isometria estimulam fibras aferentes que promovem a simpato-excitação e a retirada parassimpática (BAFFOUR-AWUAH et al., 2023; JIN; YAN; YUAN, 2017).

Cronicamente, o exercício físico produz uma adaptação cardiovascular com o aumento do tônus vagal, redução do tônus simpático e alterações intrínsecas e estruturais do marcapasso cardíaco fazendo a FC de repouso ficar mais baixa, fenômeno chamado bradicardia de repouso comum em atletas ou indivíduos treinados (OLIVEIRA et al., 2017; ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017; SEILER; HAUGEN; KUFFEL, 2007).

Em relação às alterações cerebrovasculares causadas pelo exercício físico, ocorrem mudanças no tônus da musculatura vascular cerebral que são causadas supostamente por substâncias que causam dilatação ou constrição vascular. Essas substâncias vasoativas cerebrais podem ser fornecidas pela circulação sanguínea (como o aumento do CO<sub>2</sub> durante o exercício), produzidas localmente (acoplamento neurovasculares) ou por meio da inervação vascular simpática (fibras musculares lisas) (DONNELLY et al., 2016).

A vascularização cerebral é altamente sensível a mudanças na concentração de CO<sub>2</sub> (mediadas pela mudança extracelular da afluência do íon de hidrogênio), resultando em vasoconstrição quando há uma redução na concentração e vasodilatação quando ocorre o aumento do CO<sub>2</sub> sanguíneo (SMITH; AINSLIE, 2017). Porém, não só há uma reação sanguíneo cerebral à concentração de CO<sub>2</sub>, durante o exercício, diversas interações extra e intracerebrais atuam para manter a estabilidade. Alguns estudos sugerem que um aumento na atividade do nervo simpático pode prevenir a dilatação forçada das arteríolas, limitando assim qualquer super perfusão regional e fornecendo proteção contra a quebra da barreira hematoencefálica (AINSLIE; DUFFIN, 2009; OGOH et al., 2008).

Dessa forma, o metabolismo cerebral é definido por trocas trans cerebrais de moléculas primárias como oxigênio, glicose e lactato através da circulação arterial e

venosa cerebral. Mudanças na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício depende da intensidade e modalidade do exercício, e as respostas cardiovasculares são diferentes quando comparamos exercícios estáticos e dinâmicos, dado que o exercício estático causa uma resposta cardiovascular e cerebrovascular maior do que o exercício dinâmico (OGOHO; AINSLIE, 2009).

### 3.2 Variabilidade da frequência cardíaca e controle autonômico cardíaco

A VFC é a medida da variação dos intervalos entre cada batimento cardíaco, sendo um reflexo confiável dos fatores fisiológicos que modulam o ritmo normal do coração (ACHARYA et al., 2006). Essa medida permite captar a oscilação e a influência do SNA no coração já que o controle neural desse órgão está diretamente ligado às alterações na FC e à atividade reflexa barorreceptora. Portanto, a VFC indexa a função neuro-cardíaca e é gerada por interações coração-cérebro e por processos dinâmicos não lineares do sistema nervoso autônomo (SNA) (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

Essa atividade reflexa pode reduzir a FC por meio do sistema nervoso parassimpático, o qual atua na diminuição da frequência de despolarização do nódulo sinusal pela ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos cardíacos. Por outro lado, o sistema nervoso simpático promove o aumento da FC pela liberação de noradrenalina, que age nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentando o ritmo de despolarização do marca-passo sinusal (FARAH, 2020; MALIK; CHAIRMAN, 1996).

A FC é um sinal não estacionário e muda a cada batimento. Portanto, a análise do intervalo entre cada batimento cardíaco, ou seja, intervalos entre os sucessivos RR, são analisados em métodos lineares no domínio do tempo (no qual a unidade de medida é milissegundos); no domínio da frequência (medida em Hertz) e métodos de análise gráfica denominado métodos não lineares, que mensuram a complexidade dos batimentos cardíacos e sua entropia (MALIK; CHAIRMAN, 1996; TIWARI et al., 2021). Dessa forma é possível analisar a influência do SNA no coração e o predomínio de cada componente desse sistema em um determinado intervalo de tempo (ACHARYA et al., 2006).

No entanto, dentro desses métodos (lineares e não lineares), existem uma quantidade numerosa de parâmetros, e a ausência de pontos de normalidade faz com que o uso da análise da VFC na prática clínica ainda seja incipiente (FARAH, 2020).

Em 1996 Malik e Chairman (MALIK; CHAIRMAN, 1996) publicou uma força tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology* - ESC) com a finalidade de padronizar e estabelecer o uso clínico dos parâmetros da VFC, além de estabelecer critérios para análise, como tempo de gravação dos sinais e quantidades de sinais entre cada batimento. Este trabalho de Malik e Chairman (1996) é um marco da análise da VFC e serve de referência até hoje, sendo considerado o documento para padronização dos estudos que envolvem VFC.

Para analisar a VFC em um registro eletrocardiográfico contínuo, cada complexo QRS é detectado e os chamados intervalos entre dois batimentos normais, ou seja, normais a normais (NN) ou a frequência cardíaca instantânea (RR) são examinados. A seguir estão descritas as variáveis da VFC mais utilizadas em cada família de análise.

No domínio do tempo:

Existe uma diversidade de medidas de VFC no domínio do tempo, sendo consideradas os métodos de análise mais simples. Com estes métodos, determinam-se a frequência cardíaca em qualquer ponto no tempo ou os intervalos entre sucessivos complexos normais (MALIK; CHAIRMAN, 1996).

Variáveis simples no domínio do tempo que podem ser calculadas incluem o intervalo NN médio, a frequência cardíaca média, a diferença entre o intervalo NN mais longo e o mais curto, etc. (MALIK; CHAIRMAN, 1996; VOSS et al., 2015).

A variável que mede o desvio padrão do intervalo NN (SDNN) é calculada usando a raiz quadrada da variância. Como a variância é matematicamente igual ao poder total da análise espectral, o SDNN reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de gravação. No entanto, as durações das gravações usadas para determinar os valores SDNN (e da mesma forma outras medidas de HRV) devem ser padronizadas. Outras variáveis comumente usadas é o desvio padrão do intervalo NN médio calculado em períodos curtos (SDANN) que é uma estimativa das alterações na frequência cardíaca devido a ciclos maiores que 5 min (MALIK; CHAIRMAN, 1996).

As medidas mais comumente usadas derivadas de diferenças de intervalo incluem a raiz quadrada das diferenças médias quadradas de intervalos NN sucessivos (RMSSD), o número de diferenças de intervalo de sucessivos intervalos NN maiores que 50ms (NN50), e a proporção derivada da divisão de NN50 pelo

número total de intervalos NN (pNN50). Todas essas medições de curto prazo estimam variações de alta frequência no coração e, portanto, são altamente correlacionadas (MALIK; CHAIRMAN, 1996).

Além dessas abordagens matemáticas no domínio do tempo, os intervalos NN também podem ser convertidos em padrão geométrico, como a distribuição de densidade, e o uso de fórmulas que julgam a variabilidade com base nas propriedades geométricas e/ou gráficas do padrão resultante. Um exemplo dessa abordagem é a medição do índice triangular calculado como o número de todos os intervalos NN, dividido pelo máximo da distribuição de densidade (MALIK; CHAIRMAN, 1996; TIWARI et al., 2021).

A interpretação dessas variáveis requer cautela pois, o tempo de registro influencia diretamente no resultado. Por exemplo, o índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representa a atividade simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Já os índices RMSSD e pNN50 é um indicador de VFC mediado pelo sistema nervoso autônomo parassimpático (SHAFFER; GINSBERG, 2017) sendo que valores menores dessa variável estão associados a lesões neurológicas (TIAN et al., 2023; TIWARI et al., 2021)

No domínio da frequência:

Os métodos para cálculos no domínio da frequência precisam ser processados por meio de uma transformata rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform — FFT*). Os componentes espectrais principais são distinguidos em um espectro calculado a partir de registros de curto prazo, ou seja, de 2 a 5 minutos. Baseado nesses registros, são estimados os períodos de baixa frequência (Low Frequency - LF), que correspondem uma banda entre 0,04 e 0,15 Hz e o espectro de alta frequência (High Frequency - HF) que representa o intervalo entre 0,15 a 0,4 Hz (MALIK; CHAIRMAN, 1996; VOSS et al., 2015).

A medição dos componentes LF e HF são geralmente feitas em valores absolutos de potência ( $ms^2$ ), mas também podem ser medidos em unidades normalizadas (nu) que representam o valor relativo de cada componente de potência proporcional à potência total. A representação de LF e HF normalizado enfatiza o

comportamento controlado e equilibrado dos dois ramos do sistema nervoso autônomo (ACHARYA et al., 2006).

Estudos sugerem que a variável HF demonstra a contribuição predominante da atividade vagal, já sobre o componente espectral LF não há acordos. O cálculo da relação LF/HF é considerado um espelho do equilíbrio simpático/vagal ou reflete as modulações simpáticas (FARAH, 2020; TIWARI et al., 2021).

#### Métodos não lineares

A abordagem não linear de análise é considerada mais adequada para compreender os sistemas biológicos pois, consegue analisar a complexidade dos sistemas e suas interações. Segundo Quintana (QUINTANA et al., 2014) os métodos lineares (domínio do tempo e frequência) sofrem interação de outros sistemas do organismo humanos e podem estar enviesados.

Os registros para análises dos índices de VFC por meio de métodos não lineares podem ser obtidos em curtos (2, 5, 15 minutos) ou longos períodos (24 horas), sendo registrado no mínimo de 256 intervalos RR. Existem muitos métodos para avaliar a VFC de modo não linear (MALIK; CHAIRMAN, 1996; PORTA et al., 2001; VOSS et al., 2007).

Método para uma medida de regularidade relacionada à entropia foram criados em 1985 a partir do trabalho de Eckmann & Ruelle (ECKMANN; RUELLE, 1985) e ainda são utilizados atualmente. De forma resumida, a abordagem dessa medida é aproximadamente igual ao logaritmo natural médio negativo da probabilidade condicional de duas sequências semelhantes permaneçam semelhantes no ponto seguinte. Assim, um baixo valor de  $ApEn$  reflete um alto grau de regularidade (RICHMAN; RANDALL MOORMAN, 2000). Porém essa metodologia apresenta viés já que a  $ApEn$  é fortemente dependente do comprimento do registro e é uniformemente menor do que o esperado para registros curtos e falta a consistência relativa.

Dessa forma, outras medidas de regularidade e complexidade das séries temporais foram criadas como a amostra de entropia (Sample Entropy – SampEn) eliminando as falhas dos cálculos da  $ApEn$ , além de ser independente do comprimento do registro e exibir consistência relativa. Segundo Richman & Moorman as estatísticas SampEn fornecem uma avaliação aprimorada da regularidade da série temporal e

devem ser uma ferramenta útil em estudos da dinâmica da fisiologia cardiovascular humana (RICHMAN; RANDALL MOORMAN, 2000).

Já em 2003, Costa et al. (2003) (COSTA; HEALEY, 2003), alegando que os sistemas biológicos são sistemas integrados que funcionam em múltiplas escalas de tempo, desenvolveram o cálculo denominado entropia multiescalada (*multiscale Entropy*). Esses autores perceberam que as dinâmicas saudáveis são as mais complexas, contrariando os resultados obtidos com os algoritmos SampEn ou ApEn tradicionais.

Segundo Costa e Healey (2003) a modulação respiratória da frequência cardíaca (0,2 Hz) é mais forte em indivíduos saudáveis do que em idosos ou indivíduos com doença cardíaca, como a entropia é uma medida de regularidade (organização), uma amplitude maior do que a respiratória resultará em um valor menor de entropia da série temporal NN (COSTA; HEALEY, 2003). Dessa forma os dados passam por um procedimento de filtragem das oscilações respiratórias, de modo que, para escalas de tempo maiores que o comprimento médio do ciclo respiratório, o espectro de potência da série temporal apresenta um decaimento. Portanto, séries temporais de indivíduos jovens saudáveis são provavelmente mais irregulares (e recebem valores de entropia mais altos) do que as séries temporais originais (COSTA; GOLDBERGER; PENG, 2005).

Outros métodos mais recentes de análise não linear envolvem a análise de símbolos (*Symbolic Analysis*). O método de análise simbólica da VFC foi descrito por Porta et al. em 2001 (PORTA et al., 2001) e consiste na transformação de uma série temporal de intervalos RR em padrões curtos (três batimentos), sua classificação e a avaliação da taxa de ocorrência. O intervalo completo da dinâmica RR, ou seja, a diferença entre o RR máximo e o mínimo, é dividido em zonas, qualquer valor de RR de uma dada zona é substituído por um símbolo.

Quatro padrões simbólicos são identificados: padrões estáveis sem variação (0V) exibindo símbolos idênticos {ex: 1,1,1}; padrões com uma variação (1V) apresentando dois símbolos iguais consecutivos enquanto o restante é diferente {ex: 1,1,2 ou 3,3,0}; padrões com duas variações semelhantes (2LV) apresentando símbolos que são todos diferentes, mas o sinal das duas variações será igual, crescente ou decrescente {ex: 0,3,5 ou 2,1,0}; e padrões com duas variações diferentes (2UV) apresentando variações entre dois símbolos consecutivos diferentes de zero e com sinal oposto {ex: 1,2,0 ou 3,0,3}.

Nesse método, a modulação autonômica é interpretada a partir dos símbolos onde o aumento da modulação simpática cardíaca e a redução da modulação vagal durante a ativação simpática é associada a um aumento de 0V e uma diminuição de 2UV (GASIOR et al., 2022; MAESTRI et al., 2007). Apesar de ser um método muito estudado, a análise simbólica apresenta vantagens pois permite avaliar curtos períodos de tempo e relativamente fácil interpretação, também apresenta desvantagens já que informações detalhadas serão perdidas e os valores discrepantes (batidas ectópicas e ruído) influenciam as cadeias de símbolos (VOSS et al., 2009).

Independentemente do método de escolha para análise da VFC é atestado que, em indivíduos com SNA íntegro, observa-se predominância cardíaca do componente parassimpático em detrimento do simpático (TIWARI et al., 2021). Por outro lado, em indivíduos com doenças cardiovasculares, como na hipertensão arterial, esse padrão está alterado, com maior modulação simpática e menor modulação parassimpática. Nesse sentido, alterações na modulação autonômica cardíaca e, conseqüentemente, na FC podem repercutir diretamente no débito cardíaco podendo impactar na PA e PIC (FARAH, 2020; FERNANDES et al., 2021; GITLER et al., 2022).

Em estudos baseados em humanos, descobriu-se que um baixo nível de VFC é uma das principais causas de mortalidade entre adultos (TIWARI et al., 2021; VAILLANCOURT; NEWELL, 2002). Em situações patológicas, como no traumatismo craniano, há uma diminuição progressiva na atividade vagal detectada através da análise da VFC, com uma redução significativa nos métodos no domínio do tempo (ZHU et al., 2022).

Dessa forma é prudente afirmar que sistemas biológicos saudáveis exibem complexidade espacial e temporal, enquanto, condições de doenças podem envolver perda ou aumento de complexidade. É importante ressaltar que VFC mais alta nem sempre é melhor, pois condições patológicas podem produzir altas VFC, particularmente entre os idosos (VAILLANCOURT; NEWELL, 2002).

### 3.3 Pressão intracraniana e pressão arterial

A cada batimento, o coração gera uma pressão sanguínea nas artérias e um fluxo de pulsação. Esse fluxo se propaga como onda através das artérias que são

refletidas nas transições, formato e elasticidade arterial. Essas ondas carregam informações sobre o meio no qual se propagam, portanto, o formato da propagação dessa onda amplia nosso conhecimento sobre o funcionamento do sistema cardiovascular e fornece informações para diagnosticar distúrbios e prever o resultado de intervenções médicas (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011).

No entanto, existem situações fisiológicas e patologias nos quais a distribuição das ondas de pressão e fluxo na árvore arterial, devem ser analisadas com prudência. Um exemplo conhecido é a hipertensão sistólica isolada ou senil, na qual os reflexos das ondas de pressão aumentadas devido ao enrijecimento arterial com a idade, são considerados determinantes importantes. Portanto, é razoável entender e ser capaz de analisar os fenômenos de onda de pressão e fluxo na árvore arterial seja periférica ou cerebral (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011).

A regulação da circulação cerebral depende de uma complexa interação entre fisiologia cardiovascular, respiratória e neural. De forma saudável, esses sistemas fisiológicos agem de modo a manter o fluxo sanguíneo cerebral por meio da modulação de parâmetros hidrodinâmicos como ajustes na resistência dos vasos cerebrais e as pressões arterial (PA), intracraniana (PIC) e venosa. Porém em situações patológicas, um ou mais desses mecanismos podem estar comprometidos, aumentando a chance de alteração na regulação do fluxo sanguíneo cerebral e gerar sequelas patofisiológicas e aumento da PIC (DONNELLY et al., 2016).

A PIC é determinada pela dinâmica entre os fluídos no interstício cerebral e pelo volume sanguíneo dos vasos cerebrais que, por sua vez, é dependente da pressão arterial sistêmica (PAS). Dessa forma, alguns eventos fisiológicos ou patológicos que alteram a pressão arterial periférica, como na hipertensão arterial sistêmica (HAS), têm potencial para alterar a pressão nos vasos cranianos e, por sua vez, impactar na PIC (DONNELLY et al., 2016).

Recentes estudos evidenciam que o cérebro humano parece mais adaptado para compensar aumentos na PAM do que redução de pressão. Além disso, a vasculatura cerebral também é mais eficiente em tamponar mudanças na PA associada a aspectos sistólicos do ciclo cardíaco (BRASSARD et al., 2021; BURMA et al., 2020). Dessa forma, indivíduos podem tolerar uma grande, mas lenta, mudança na PA sem mudar significativamente o fluxo sanguíneo cerebral, já uma mudança semelhante, mas brusca na PA pode reduzir (ou aumentar) esse fluxo de forma importante e causar alterações na PIC (BRASSARD et al., 2021).

Na prática clínica tradicional, apenas características gerais da pressão, como pressão sistólica e diastólica, são usadas para diagnóstico, prevenção e tratamento (SCHUTTE; KOLLIAS; STERGIOU, 2022). Nos últimos anos mais atenção tem sido dada a outras características de onda e detalhes mais refinados do pulso, como o índice de aumento, índice de pulsatilidade, pressão de pulso e picos de onda de pressão (HOMAN; BORDES; CICHOWSKI, 2022; VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011). À medida que as técnicas de medição não invasiva de fluxo e pressão melhoram, há uma tendência do seu uso na prática clínica (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011; WEN; LIU; WANG, 2022).

Mudanças no padrão do formato da onda da pressão intracraniana foram observadas durante a HAS incluindo inversão na razão entre o segundo e o primeiro pico de onda de pressão (P2/P1) sugerindo que a monitorização da CIC é importante para pacientes hipertensos mesmo sem alterações cognitivas aparentes (FERNANDES et al., 2021). O mesmo estudo constatou que tratamento da hipertensão com a drogas da classe bloqueadora do receptor da angiotensina - aldosterona (BRA) também foi capaz de reduzir a PIC e relação P2/P1, já o medicamento hidralazina (vasodilatador direto) reduziu a PAM, porém não teve efeito na PIC mantendo a relação P2/P1 elevada (FERNANDES et al., 2021).

É importante salientar que o SNA tem influência sobre o tônus vascular cerebral e periférico, portanto, alterações na regulação autonômica levam a alterações na pressão arterial sistêmica e intracraniana e podem ter relação com o desenvolvimento de doenças como hipertensão artéria e demências (DONNELLY et al., 2016; SLOAN et al., 2008), porém o cérebro apresenta ajustes neuro vasculares próprios e ainda obscuros para a ciência. Por outro lado, doenças de origem cerebral, como tumor craniano, podem elevar a pressão arterial e modificar o comportamento do eletrocardiograma (SETHURAMAN et al., 2023).

Essa relação do cérebro e o coração, isto é, a hemodinâmica cardio-cerebral ou eixo coração-cérebro, tem uma relação muito íntima de interdependência, mas ainda não totalmente elucidada (ARAKAKI et al., 2023; ROSSI et al., 2022).

### 3.4 Pressão arterial e fluxo sanguíneo cerebral (efeito windkessel)

Ao falar sobre fluxo sanguíneo, formato de onda e complacência arterial é inevitável não abordar sobre o efeito *Windkessel* (WK). O modelo de WK foi proferido pelo alemão Otto Frank (FRANK, 1899) que forneceu a base matemática para que outros autores como Giovanni Borelli e Stephen Hales desenvolvessem, ampliaram e extrapolassem esse conceito para a área da fisiologia e medicina (SAGAWA; LIE; SCHAEFER, 1990).

Esse mecanismo, mais ampliado, descreve a hemodinâmica do sistema arterial tendo o coração como a bomba análoga a “bomba hidráulica” e a elasticidade das grandes artérias como o reservatório elástico (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009). É um conceito simples e útil, embora com algumas limitações quando comparamos com as abordagens modernas de interpretam da PA e as formas de onda de fluxo (CAPOCCIA, 2015).

Apesar de suas limitações, o WK continua sendo um modelo amplamente utilizado como analogia do fluxo sanguíneo constante que sistema cardiovascular mantém ao longo dos ciclos cardíacos. A elasticidade dos grandes vasos permite que o fluxo sanguíneo alcance os órgãos e sistemas de forma contínua já que a distensão sofrida pelas paredes das artérias durante a sístole, funciona como um reservatório elástico (análogo ao acumulador hidráulico). Esse efeito amortece as flutuações geradas pelas pressões de pulso durante o ciclo cardíaco mantendo a perfusão durante a fase diastólica, quando não há ejeção de sangue (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009).

Além da elasticidade arterial, a resistência periférica e a impedância influenciam diretamente na boa perfusão, fluxo e pressão do pulso sanguíneo (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009) e sofrem influências de outros sistemas como os reflexos neurais. Portanto a avaliação do formato da onda de pulso gera informações importantes na medicina e na ciência.

Nesse sentido a diferença entre a pressão artéria sistólica e diastólica, conhecida como pressão de pulso, é muito utilizada como marcador para previsão de mortalidade e morbidade cardiovascular (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011). Na hipertensão arterial, por exemplo, esses parâmetros devem ser investigados e interpretados para o processo de tomada de decisão clínica. A pressão de pulso (PAS

– *PAD*) por exemplo é um marcador de rigidez arterial (BARROSO et al., 2021), já a relação  $P2/P1$  é uma medida indireta da pressão e complacência intracraniana (BRASIL et al., 2021).

Segundo (CHAN et al., 2011), o efeito WK arterial deve ser considerado como um elemento importante da modulação dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral durante grandes e agudas perturbações da pressão arterial. Em seus achados Chan et al (2011) explicou com o efeito de WK a variação da velocidade do fluxo da artéria cerebral média durante as flutuações abruptas da PA.

Quando extrapolamos esses conhecimentos para as implicações clínicas, podemos inferir que a regulação do fluxo cerebral mediante uma mudança rápida de pressão arterial, como o que ocorre numa mudança abrupta de postura ou em uma tosse, é dependente de um tamponamento eficiente da autorregulação cerebral. Entende-se então que mudanças no fluxo arterial são moduladas por eventos contrarreguladores no tônus vascular cerebral (neural) que modulam o fluxo e PA juntamente com WK (mecânico) de modo manter alostase fisiológica (CHAN et al., 2011). Segundo Egnor et al., (EGNOR et al., 2006) a elevação da PIC altera as propriedades mecânicas do cérebro e, portanto, prejudica esse mecanismo.

Portanto entendemos que a elasticidade dos grandes vasos interfere na relação  $P2/P1$  já que o efeito WK é um dos mecanismos para amortecer as pressões de pulso durante o ciclo cardíaco. Pessoas idosas apresentam perda da elasticidade vascular, sendo este componente mecânico um possível responsável pelos valores das pressões de pulso cerebral, principalmente a onda de retorno, maiores do que em jovens.

### 3.5 Modulação autonômica cardíaca e pressão intracraniana

O coração e o cérebro têm influências bidirecionais um sobre o outro e ambos estão envolvidos nas reações adequadas de um indivíduo aos sinais internos e externos (ambientais). O suporte recíproco e a regulação ajudam no bem-estar, enquanto as desregulações, como a diminuição do funcionamento vagal ou exacerbação do sistema simpático, podem gerar disfunção cognitiva ou outras condições neurológicas (ARAKAKI et al., 2023).

O aumento da PIC é um estresse biofísico relacionado às forças dentro do cérebro, mas também deve ser considerado um estressor fisiológico, impulsionando a atividade simpática (BERGMANN SVERRISDÓTTIR et al., 2018).

O aumento da PIC esteve sempre relacionado com situações patológicas, porém Guild et al. (2018) sugere em seu estudo com ovelhas que a ativação simpática relacionada à PIC pode ser significativa durante a fisiologia normal. Segundo os autores, o aumento fisiológico modesto na PIC resulta em um aumento na atividade do nervo simpático e na PA (GUILD et al., 2018).

Fato também encontrado por Kermorgant (KERMORGANT et al., 2022) ao realizar o teste de inclinação aguda de cabeça (*Tilt* teste) percebendo que um aumento agudo da PIC levou a um aumento na atividade simpática. Esses autores presumem que, a mudança de fluido induzida pela inclinação da cabeça, pode desencadear mecanismos duplos. Esses dois mecanismos podem ocorrer mediados por um barorreflexo extracraniano simpato-inibitório com diminuição nas concentrações de noradrenalina mediada pelos barorreceptores carotídeos e aórticos, e o segundo mecanismo por um barorreflexo intracraniano simpático-excitatório competitivo possivelmente mediado por um aumento gradual da PIC que pode levar à vasoconstrição cerebral e uma redução no fluxo sanguíneo cerebral.

Já Bergmann et al. (2018) sugerem que há um circuito de modulação simpática mediado pela PIC fisiológica e a existência de um possível barorreflexo intracraniano (isto é, central). A elevação modesta da PIC pode atuar no desequilíbrio da homeostase cardiometabólica com hiperatividade simpática e colaborar na patogênese das doenças simpaticamente induzidas (BERGMANN SVERRISDÓTTIR et al., 2018).

Um resultado que pode sustentar essa mesma hipótese foi relatado por Sethuraman et al. (2023), quando observou alterações no eletrocardiograma em indivíduos com aumento de PIC causada por tumores cranianos quando comparados com pessoas com tumor, mas sem alteração na PIC. Em adição esses autores também relataram em seus achados a presença de arritmias cardíacas e anormalidades de repolarização mais frequentes nos indivíduos com PIC elevada (SETHURAMAN et al., 2023).

Esses achados nos levam a inferir que o SNA parece reagir ao aumento da PIC com uma resposta possivelmente voltada para a manutenção da homeostase cerebrovascular. Isso acontece até que o limiar crítico da PIC seja atingido, acima do

qual as variáveis do SNA colapsam, provavelmente devido à baixa perfusão do cérebro e da rede autonômica central (FEDRIGA et al., 2021). Esse “colapso” do SNA com o aumento da PIC está associado a um aumento da VFC (tanto no domínio do tempo quanto da frequência) com o aumento mais significativo envolvendo a faixa de alta frequência da VFC, que representa o ramo parassimpático do SNA (FEDRIGA et al., 2021).

O SNA tem influência sobre o tônus vascular cerebral, destacando um papel do sistema nervoso simpático na regulação da circulação cerebral em humanos. Segundo Donnelly et al. (2016), o aumento do DC produz um aumento do fluxo sanguíneo cerebral sem alterar a PA e, para isso ocorrer sem afetar a PIC, a resistência vascular cerebral e periférica devem diminuir sendo o SNA o possível mediador dessa alteração (alteração no DC e fluxo sanguíneo sem alterar PA) (DONNELLY et al., 2016).

O SNA parassimpático também influencia na PIC. As fibras parassimpáticas que inervam os vasos sanguíneos cerebrais exercem ação vasodilatadora por meio de nervos provenientes dos gânglios esfenopalatino e óptico. O aumento da atividade parassimpática pode, portanto, produzir vasodilatação como tentativa de preservar o fluxo sanguíneo cerebral no contexto de deterioração deste. Essa vasodilatação produz aumento do volume de sangue arterial cerebral e, conseqüentemente, aumento da PIC (FEDRIGA et al., 2021; TYMKO et al., 2019).

Portanto, uma diminuição na pressão de perfusão cerebral e/ou fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode ativar os dois ramos do SNA. O sistema parassimpático causa vasodilatação cerebral com foco na manutenção do FSC, ao mesmo tempo que o sistema simpático aumenta a PA e, portanto, a pressão de perfusão cerebral. Essas suposições podem ser consideradas no contexto de SNA sadio (FEDRIGA et al., 2021).

Estudos indicam que há uma influência potencial da PIC no controle da variabilidade do intervalo RR originária do sistema nervoso central (HU et al., 2007; SCHMIDT et al., 2018). Esses achados são concordantes em diversos autores quando afirmam que disfunção no sistema nervoso central e periférico tem efeito direto na VFC (ACHARYA et al., 2006; FEDRIGA et al., 2021).

### 3.6 Pressão intracraniana e complacência intracraniana

O cérebro é o órgão mais perfundido do corpo humano, apesar do seu pequeno tamanho comparado com outras partes do corpo. Esse fato se explica pelo metabolismo alto e necessidade de nutrição permanente (grande consumo de oxigênio) já que esse órgão tem baixo poder de armazenar energia. Além disso, o tecido cerebral está envolvido por uma estrutura rígida que permite apenas uma leve expansão dos seus componentes teciduais e fluidos, sendo necessário um mecanismo peculiar e preciso, porém, ainda desconhecido, para manter o fluxo sanguíneo cerebral constante (BRASSARD et al., 2021).

Na maioria dos órgãos do corpo humano, a pressão ambiental para a perfusão sanguínea é baixa ou acoplada à pressão atmosférica. A pressão do meio ambiente para o cérebro difere nesse aspecto, pois o cérebro é cercado por um crânio rígido e um aumento na PIC pode impedir o fluxo sanguíneo e causar isquemia (CZOSNYKA; PICKARD, 2004).

A PIC pode ser superficialmente definida como a pressão média ou estática dentro do crânio que é refletida pelas pressões dos fluidos cerebrospinal. Porém, vale ressaltar que, o sinal da pressão craniana muda a cada ciclo cardíaco e é tipicamente definido por 3 picos característicos. As alterações de pressão que ocorrem dentro de pulsos individuais, muitas vezes referidas como pulso de PIC ou pressão de onda, receberam relativamente menos estudos do que a pressão média da PIC e, portanto, a menos que especificado de outra forma, as referências à PIC devem ser consideradas como referência ao valor médio (CANAC et al., 2020).

A pressão de onda da PIC consiste em três componentes, que se sobrepõem no domínio do tempo (tempo para o pico – TTP), mas podem ser separados no domínio da frequência (frequência de pico). A forma de onda de pulso tem vários componentes harmônicos, destes, o componente fundamental tem uma frequência igual à frequência cardíaca. A amplitude deste componente é muito útil para a avaliação de índices como a relação P2/P1 que mensura a CIC, ou seja, uma medida indireta da PIC (CARDOSO ET AL., 1983; CZOSNYKA & PICKARD, 2004; KAZIMIERSKA ET AL., 2021; RICKLI ET AL., 2021).

Geralmente, a PIC uniformemente distribuída ocorre quando o líquido (LCR) circula livremente entre todas as câmaras cerebrais, equilibrando a pressão em todos os lugares. Quando pouco ou nenhum volume de LCR circula, devido ao edema cerebral, a suposição de um valor uniforme de PIC é questionável. Muitas variáveis como PA, autorregulação cerebral e drenagem venosa cerebral contribuem para a

manutenção equilibrada da PIC. Em algumas situações, fisiológicas e patológicas, podem existir um desequilíbrio dessas pressões e resultar em isquemias cerebrais (CZOSNYKA; PICKARD, 2004; DONNELLY et al., 2016).

Para mensurar a PIC, o padrão ouro é através de um cateter intraventricular, porém, em muitas situações, é difícil devido a condição que esse procedimento exige como ambiente controlado, profissionais altamente qualificados, além dos riscos de hemorragia e infecção para o indivíduo. Atualmente alguns métodos não invasivos de mensuração surgiram e estão em evolução técnica (CZOSNYKA; PICKARD, 2004).

Os métodos não invasivos de monitoramento da PIC são atraentes porque minimizam ou eliminam as complicações que podem surgir devido aos métodos invasivos como o alto custo e a necessidade de experiência neurocirúrgica para realizar o procedimento (OCAMOTO et al., 2021).

Idealmente, uma técnica não invasiva de estimativa de PIC seria precisa, confiável, independente de patologia e capaz de trabalhar em uma população heterogênea de pacientes, se usar equipamentos prontamente disponíveis e ser robusta a diferenças sistemáticas, como a experiência do operador (CANAC et al., 2020; DE MORAES et al., 2022; NAG et al., 2019). Sendo assim, nos recentes anos, muitos métodos não invasivos para avaliar a PIC e com diferentes interpretações vêm sendo desenvolvidos, incluindo a avaliação da forma de onda que permite analisar a CIC e sua variação dinâmica (CABELLA et al., 2016; SZEWCZYKOWSKI et al., 1977).

Dos métodos não invasivos existentes, alguns estudos comprovaram que a forma de onda do monitor de pulso cerebral não invasivo manifesta características morfológicas semelhantes à forma de onda PIC invasiva com uma correlação significativa (DIXON et al., 2023; KAZIMIERSKA et al., 2021). Dessa forma, o sistema que análise a forma de onda demonstra ser adequado para observar a hemostasia dos volumes dos componentes intracranianos e pode ser um substituto promissor para o monitoramento do CIC (BRASIL et al., 2021).

Para além disso, os métodos não invasivos podem ser úteis para monitorar continuamente e com segurança o cérebro fornecendo informações para detecção precoce de lesão cerebral e suas complicações (DIXON et al., 2023).

Porém, é importante salientar que, o objetivo de estimar não invasivamente a PIC, não é substituir o monitoramento invasivo, ao invés disso, técnicas não invasivas podem ser úteis em cenários como triagem pré-hospitalar, situações onde os métodos

invasivas são contraindicados, em comportamentos extra hospitalar (CANAC et al., 2020).

A avaliação da CIC ou relação volume-pressão intracraniana foi desenvolvida, a princípio, de forma invasiva na década de 1960 (EVENSEN; EIDE, 2020; WILKINSON; SCHUMAN; RUGGIERO, 1979). Ao longo dos anos, diferentes abordagens foram relatadas, como análise do CIC a partir da forma de onda da PIC e amplitude do pulso em função da PIC média (KAZIMIERSKA et al., 2021; SZEWCZYKOWSKI et al., 1977; WILKINSON; SCHUMAN; RUGGIERO, 1979). De acordo com esses achados, a variação do volume intracraniano por batimento cardíaco foi assumida como bastante constante, e a amplitude pico a pico um indicador da CIC (SZEWCZYKOWSKI et al., 1977).

As alterações do volume sanguíneo pulsátil produzidas pelo batimento cardíaco são a fonte das características comuns da forma de onda observadas nos métodos invasivos e não invasivos de monitoramento da PIC. Durante o início da sístole, o volume cerebral aumenta com o influxo arterial de sangue, a partir do meio da sístole o volume cerebral cai à medida que a drenagem venosa excede os influxos arteriais. A expansão sistólica precoce do volume cerebral pode comprimir as veias de baixa pressão na superfície cortical esvaziando esses vasos, enquanto o relaxamento subsequente do cérebro re-expande o volume sanguíneo (DIXON et al., 2023).

Dessa forma, os picos de ondas formados geram informações sobre o primeiro pico (P1) resultante de pulsações originadas no plexo coróide e grandes vasos condutores intracranianos, o componente P2 (segundo pico) que pode refletir variações na complacência do volume cerebral é a onda de retorno desse fluxo sanguíneo (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983; KAZIMIERSKA et al., 2021). Quando o segundo pico ou pico de retorno (P2) adquire uma amplitude maior que o pico de subida (P1), sabe-se que o espaço intracraniano perdeu sua reserva compensatória, com comprometimento da CIC (NUCCI et al., 2016). Segundo Brasil et al., (BRASIL et al., 2021) amplitudes  $P2 > 20\%$  de P1 são correlacionadas com  $PIC > 20$  mmHg.

O aparelho da brain4care® é uma tecnologia de monitoramento não invasivo de variações das ondas P1, P2 e P3 a cada batimento cardíaco, que fornece ao profissional de saúde ou pesquisador informações adicionais que qualificam o diagnóstico e proporcionam informações preditiva, favorecendo a evolução e segurança do paciente. Esse aparelho foi lançado comercialmente em 2019 com

certificação da agência nacional de vigilância à saúde (ANVISA) e em 2021 pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

Porém, desde 2007 o professor e pesquisador Sérgio Mascarenhas deu início à criação do método começando as experimentação e testes clínicos. A partir de então, pesquisas com esse método e em diversas situações clínicas vêm sendo desenvolvidas e divulgadas a nível nacional e internacional (CABELLA et al., 2016; DHAESE et al., 2021; MASCARENHAS et al., 2012; NUNES RABELO et al., 2021; RICKLI et al., 2021). Ainda assim, a análise da CIC por meios da pressão de pulso (P2/P1) é uma medida indireta de pressão intracraniana, porém é importante ressaltar que a CIC não é sinônimo de PIC.

### 3.7 Diferença na modulação em jovens e idosos

À medida que envelhecemos, mudanças fisiológicas, mecânicas e anatômicas ocorrem. A regulação no fluxo sanguíneo cerebral modifica ao longo dos anos sendo influenciada por fatores como pressão  $\text{PaCO}_2$ , metabolismo cerebral, atividade neurogênica, débito cardíaco e pressão arterial média (PAM). Já a PAM tende a aumentar com a idade devido a rigidez e fibrose vascular proporcionada pelo processo natural de envelhecimento, além da redução na capacidade eficaz de neutralizar a pressão da vasculatura limitando as respostas reflexas vasoativas (isto é, dilatação e constrição) e, portanto, modificando o fluxo cerebral e a pressão de pulso cerebral (LAKE et al., 2022; LEFFERTS et al., 2020).

Os componentes elásticos da parede arterial se deterioram ao longo da vida, devido a mecanismos que são comuns no envelhecimento, e essa rigidez arterial, que aumenta exponencialmente com a idade (a partir dos 30 anos), reduz a pulsatilidade, distensibilidade e complacência das artérias gerando alterações no fluxo sanguíneo e pressão arterial (ZIMMERMAN et al., 2021).

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2021) aos 50 anos de idade há um aumento da pressão arterial diastólica (PAD), porém aos 60 anos há uma redução, enquanto que a pressão arterial sistólica (PAS) tende a aumentar durante toda a vida. Dessa forma, a pressão de pulso, que é a diferença entre as pressões sistólica e diastólica ( $\text{PP} = \text{PAS} - \text{PAD}$ ), um indicador hemodinâmico útil para identificar rigidez vascular arterial, aumenta com a idade.

O espessamento da parede arterial e a disfunção endotelial, que ocorre com o avançar da idade, são acompanhadas pelo aumento na rigidez e redução na complacência vasculares. Essas modificações são atribuídas a fatores, como maior sensibilidade ao sódio, estresse hemodinâmico crônico, alterações da conformação das fibras de elastina, com substituição por fibras colágenas, o que facilita a deposição de íons cálcio e consequente enrijecimento vascular e justifica o aumento progressivo da PAS com a idade (BARROSO et al., 2021). Para além disso, o desenvolvimento de aterosclerose, com acúmulo de placas nas paredes arteriais, estreita o lúmen vascular e reduz o fluxo sanguíneo (KATTOOR et al., 2017).

O aumento na pressão de pulso central após o enrijecimento arterial é transmitido para o cérebro por meio de leitos vasculares de maior fluxo e menor resistência (TARUMI et al., 2014). Um grande componente da pulsatilidade das formas de onda da pressão de pulso é a reflexão da onda arterial que retorna principalmente dos vasos periféricos (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011). No envelhecimento, a onda refletida torna-se maior em amplitude e chega mais cedo (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011). Curiosamente, parece haver uma relação entre o componente de onda refletida da pressão de pulso e a altura do indivíduo, onde alturas menores predizem retornos anteriores da onda refletida (LONDON et al., 1995), o que pode aumentar a pressão central e contribuir para diferenças sexuais em FSC, pressão e na pulsatilidade (TARUMI et al., 2014).

Somado aos fatores dos desgastes estruturais como a rigidez vascular, o envelhecimento humano também está associado a alterações nas funções autonômicas. As funções simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo amadurecem com o tempo, mas o grau das alterações devido ao envelhecimento é diferente por causa de suas vias neurais divergentes (PARASHAR et al., 2016).

Vita G et al. (VITA et al., 1986), sugeriram em 1986 a existência de uma redução idade-dependente dos mecanismos que envolvem os reflexos cardiovasculares relacionadas a função autonômica, comprovada por estudos mais recentes e com a ajuda do método mais atualizados (PARASHAR et al., 2016; YUKISHITA et al., 2010).

Em geral, as atividades autonômicas parassimpáticas atenuam com a idade em ambos os sexos. Os mecanismos de diminuição da função autonômica em idosos está, em parte, relacionado a uma redução na sensibilidade barorreflexa gerada pelo envelhecimento e redução de fatores neurotrópicos (SRINIVASAN; SUCHARITA; VAZ, 2002).

Um declínio significativo nas funções autonômicas e parassimpáticas gerais dos homens na faixa dos 30 anos pode estar associado à sensação de diminuição repentina da força física. Por outro lado, um declínio mais gradual nas funções autonômicas e parassimpáticas totais nas mulheres mais tarde na vida pode explicar sua maior longevidade do que os homens (YUKISHITA et al., 2010).

A idade de 50 anos parece ser um marco para as alterações relacionadas ao controle autonômico. Segundo Yeh et al, o efeito central na sensibilidade do barorreflexo e o funcionamento do SNA é diferente antes e depois dos 50 anos de idade em ambos os sexos, indicando uma correlação mais forte entre a função do sistema circulatório e o envelhecimento nas mulheres do que nos homens (YEH et al., 2022).

Importante destacar que a menopausa ocorre por volta dos 50 anos e por isso essa idade é um marco importante nas alterações fisiológicas (FILHO et al., 2015; YEH et al., 2022). Portanto, não apenas os fatores neurais e hemodinâmicos, mas também os hormônios possivelmente contribuem para as diferenças relacionadas à idade e ao sexo na sensibilidade barorreflexa e atividade do SNA (YEH et al., 2022).

Parashar et al., (PARASHAR et al., 2016) demonstraram que há uma redução significativa no reflexo cárdio vagal em idosos e que a variação na resposta da FC após testes (respiração profunda e manobra de valsava) prova o comprometimento do controle vagal com o aumento da idade. Para além disso, a recuperação da FC após o exercício tornou-se atenuada com a idade como resultado da resposta vagal cardíaca lenta para ajustar a atividade cardíaca.

Essa alteração do controle autonômico (balanço simpátovagal) com o envelhecimento pode ser comprovado pela mudança no comportamento da VFC a cada década de vida, independente do gênero. Voss et al. (2015), (VOSS et al., 2015) observou que a VFC diminui e a previsibilidade é maior no grupo de idosos (50 a 74 anos) em comparação com o grupo de indivíduos mais jovens (25 a 49 anos). Essa diminuição pode refletir na lentidão da resposta da atividade autonômica a estímulos externos como na mudança postural (REARDON; MALIK, 1996; SRINIVASAN; SUCHARITA; VAZ, 2002).

A modulação simpática e parassimpática, avaliando a VFC em idosos, apresenta como uma redução nos parâmetros do domínio da frequência (LF e HF) no ato de ficar em pé quando comparada a jovens. Essa modulação autonômica prejudicada em idosos é acompanhada por menor incremento na FC o que pode

explicar a maior propensão para hipotensão postural em idosos (SRINIVASAN; SUCHARITA; VAZ, 2002).

A reatividade cerebrovascular reduzida em pessoas idosas relaciona-se com declínio cognitivo já que durante a atividade neural, uma vasodilatação local garante um aumento no fluxo sanguíneo a fim de satisfazer as demandas metabólicas locais que na pessoa idosa ocorre com atraso ou com ineficiência (ZIMMERMAN et al., 2021) Segundo Grässler (2023) a deteriorações nos componentes da rede autonômica central, alterações neuroquímicas e hipoperfusão cerebral podem explicar os mecanismos no desenvolvimento de disfunção autonômica durante processos neurodegenerativos (GRÄSSLER et al., 2023).

Todas essas alterações se somam gerando mudanças na velocidade sanguínea ocasionada pelo envelhecimento humano e têm importantes implicações para a saúde cerebral. Um declínio na velocidade sanguínea cerebral tem correlação com disfunção cognitiva e demência (COLLINS et al., 2012; ZIMMERMAN et al., 2021). Entre pessoas idosas com e sem comprometimento cognitivo leve a resposta da variabilidade da frequência cardíaca também foi notada (GRÄSSLER et al., 2023). Os estudos de Grässler et al (2023) e Collins (2012) apontam a presença de uma modulação parassimpática reduzida no estado de repouso e durante a execução de tarefas cognitivas em idosos com comprometimento cognitivo (COLLINS et al., 2012; GRÄSSLER et al., 2023).

Nessa perspectiva, não coincidentemente, do ponto de vista fisiopatológico, as demências e as doenças cardiovasculares compartilham os mesmos fatores de riscos como tabagismo, hipertensão, nível elevado de colesterol, diabetes mellitus e são afetados de forma semelhante por inflamação sistêmica, aterosclerose e disfunção do sistema neuroendócrino (QIU; FRATIGLIONI, 2015; ROSSI et al., 2022).

Vários fatores cardiovasculares, como débito cardíaco, pressão arterial, controle autonômico, velocidade da onda de pulso e rigidez aórtica e carotídea, podem influenciar o FSC. O *Heart-Brain Study* (HOOGHIEMSTRA et al., 2017) defende que o estado hemodinâmico do coração e do cérebro são determinantes importantes, mas subestimados do comprometimento cognitivo. O eixo coração-cérebro mantém uma interação íntima, resultante de uma complexa rede de circuitos fisiológicos e neuro-humorais (ROSSI et al., 2022). Além disso, há uma consciência crescente de que as interações fisiológicas entre o coração e cérebro desempenham papéis importantes

na potencialização de doença e que as diferenças relacionadas a idade e o sexo modificam essas interações (ROSSI et al., 2022).

Essas informações embasam processos fisiopatológicos do envelhecimento que merecem ser avaliados e monitorizados para evitar ou postergar problemas comuns na saúde pública mundial com as demências, que tem como um dos fatores de riscos a hipertensão. Segundo Livingston et al (LIVINGSTON et al., 2020) 40% das demências de todo o mundo poderiam ser evitadas ou retardadas se modificarmos os fatores de riscos já que o potencial de prevenção é alto e pode ser maior em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde ocorrem mais demências (LIVINGSTON et al., 2020).

## 4 MÉTODO

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional de coorte transversal e quantitativo.

### 4.2 Local

O projeto foi desenvolvido no Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa, da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié - Ba.

### 4.3 Amostra

A amostra foi não probabilística constituída por 320 indivíduos, sendo 151 adultos jovens (maiores de 18 anos e menores 40 anos) e 169 idosos (maiores de 60 anos). Não foi realizado cálculo amostral. Foram critérios de exclusão da amostra indivíduos com sequelas de doenças neurológicas, com limitação de amplitude de movimento do punho e indivíduos cujo o sinal da CIC e VFC estivesse inadequado (insuficiente) para análise.

Os jovens foram recrutados entre os estudantes da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia por meio de convites verbais e os idosos foram recrutados nos Centros de Referência de Assistência Social (CRAS) e em busca ativa para os cadastrados na estratégia da saúde da família (ESF) vinculados a prefeitura municipal de Jequié, locais onde foram coletados os dados nessa população.

Todos os participantes do estudo foram informados dos objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I).

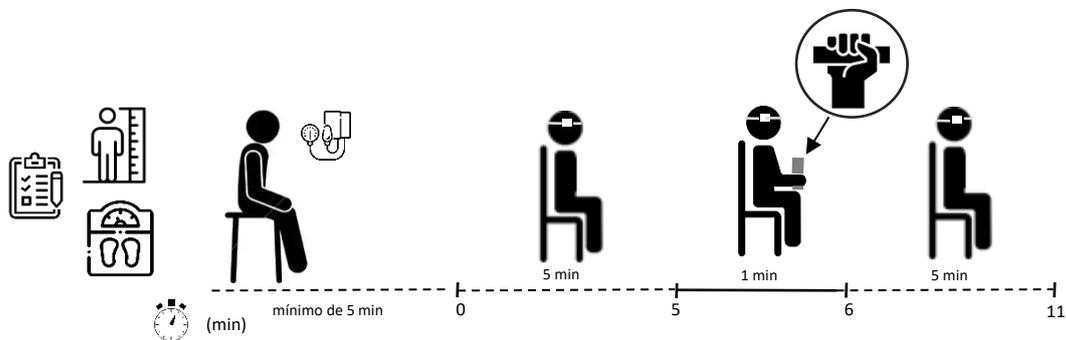
### 4.4 Coleta de dados

Os voluntários foram entrevistados e esclarecidos a respeito dos procedimentos do estudo. Daqueles que voluntariamente aceitaram participar do estudo foram coletados os dados antropométricos (peso, estatura), hábitos de exercício físico, presença de comorbidade, e uso de medicamentos. Em seguida, foi aferida a pressão arterial antes da captura dos sinais dos Intervalo RR dos batimentos cardíacos e complacência intracraniana.

#### 4.5 Procedimento

Inicialmente os voluntários receberam uma explicação do objetivo da pesquisa e como seria realizada a coleta dos dados pessoais. Após pelo menos, 5 minutos sentado, em repouso, foi aferida a pressão arterial. Em seguida iniciou-se a coleta dos sinais de variabilidade da frequência cardíaca e pressão de pulso intracraniano com o voluntário sentado por 11 minutos.

A tarefa de preensão manual unilateral foi realizada no ambiente climatizado e sem ruídos, executada pelo braço dominante (mais forte) com o voluntário recostado na cadeira com os pés tocando o chão, os braços foram mantidos ao lado do corpo, com o cotovelo em 90° e o antebraço em posição neutra (ou seja, entre a pronação e a supinação). A posição sentada foi adotada pois favorece a drenagem cerebral para medida da complacência intracraniana (RICKLI et al., 2021) e facilita a contração isométrica de preensão manual.



**Figura 1:** Esboço do protocolo da pesquisa.

Os registros das variáveis ocorreram em 11 minutos, sendo estes divididos em: 5 minutos de repouso + 1 minutos de contração isométrica de preensão manual + 5 minutos de repouso em recuperação (figura 1). No momento da contração, o voluntário recebeu estímulo verbal da equipe executora para manter o máximo de contração possível durante todo minuto, evitando movimentos da cabeça e músculos da face para não interferir no sinal da complacência craniana.

#### 4.6 Variáveis do estudo

##### *Pressão Arterial (PA) e Pressão de Pulso (PP)*

A pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) foi mensurada com o voluntário sentado. O aparelho utilizado foi o monitor de pressão digital automático OMRON (modelo HEM-742INT/ANVISA nº80047300098, China) validado no Brasil e exterior (COLEMAN et al., 2005; PLAVNIK; ZANELLA, 2001). A braçadeira foi ajustada no braço esquerdo do voluntário, posicionada conforme recomendações do fabricante.

Os cálculos das variações da pressão arterial foram realizados a partir dos valores da PAS e PAD. A pressão de pulso (PP) foi calculada a partir da diferença da PAS e PAD ( $PP = PAS - PAD$ ).

##### *Modulação Autonômica*

Para as variáveis modulação autonômica foram registrados a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através do monitor de frequência cardíaca (Polar® RS800cx) e fita elástica ajustada no peitoral conforme utilizado por Kliszczewicz et al. (2015) (KLISZCZEWICZ et al., 2015). Os Intervalos RR sucessivos foram registrados durante 11 minutos ininterruptos, pré-processados, filtrados, divididos em 3 partes (antes, durante e após a contração isométrica) e analisados no domínio do tempo, domínio da frequência e métodos de análise não linear através do software Kubios HRV 2.2 (*Department of Applied Physics, University of Eastern Finland*) (TARVAINEN et al., 2013).

Para o processamento dos dados (intervalos RR) foi utilizado um procedimento de suavização com uma frequência de corte de 0,035 Hertz (HZ) na intenção de remover componentes perturbadores de tendência de linha de base de baixa frequência, conforme usado e sugerido por Silva et al. (2017) (SILVA-E-OLIVEIRA et al., 2017). Os procedimentos de análise seguiram as recomendações da *Task Force da European Society of Cardiology e da North American Society of Pacing and Electrophysiology* (MALIK; CHAIRMAN, 1996).

O método de análise simbólica da VFC foi descrito por Porta et al. (2001) (PORTA et al., 2001) e consiste basicamente na transformação de uma série temporal de intervalos RR em padrões curtos (três batimentos longos), sua classificação e avaliação de suas taxas de ocorrência. Resumidamente, um procedimento de quantização uniforme sobre símbolos é aplicado: O intervalo completo da dinâmica RR, ou seja, a diferença entre o RR máximo e o RR mínimo, é dividido em zonas, qualquer valor de RR de uma dada zona é substituído por um símbolo. Esta estratégia permite a aplicação de análise simbólica em séries muito mais curtas do que aquelas utilizadas na análise de curto prazo no domínio da frequência da VFC (KHANDOKER et al., 2021). A partir da série simbólica cria-se padrões formados por símbolos consecutivos.

Quatro famílias de padrões foram identificadas: padrões estáveis sem variação (0V) exibindo símbolos idênticos {ex: 1,1,1}; padrões com uma variação (1V) apresentando dois símbolos iguais consecutivos enquanto o restante é diferente {ex: 1,1,2 ou 3,3,0}; padrões com duas variações semelhantes (2LV) apresentando símbolos que são todos diferentes, mas o sinal das duas variações será igual {ex: 0,3,5 ou 2,1,0}; padrões com duas variações diferentes (2UV) apresentando variações entre dois símbolos consecutivos diferentes de zero e com sinal oposto {ex: 1,2,0 ou 3,0,3}. A análise foi realizada pelo *Software PyBioS* (SILVA; FAZAN JR; MARINETTO, 2020) e a modulação autonômica então foi interpretada a partir dos símbolos gerados em taxas de ocorrência (%), onde os padrões 0V refletem a modulação simpática, 1V reflete a modulação de ambos os ramos do SNA, 2LV tem predominância vagal e 2UV reflete apenas a modulação vagal (GASIOR et al., 2022; MAESTRI et al., 2007; PORTA et al., 2007).

### *Complacência Intracraniana*

A medida da complacência intracraniana foi mensurada por sensor de tensão *strain gouge* (Brain4care®) não invasivo já validado (Figura 2A) (CABELLA et al., 2016; FRIGIERI et al., 2018). O aparelho é acoplado na região têmporo-parietal esquerda (Figura 2C) posicionado cuidadosamente longe dos grandes vasos da região parietal para evitar a interferência da circulação periférica craniana no sinal do aparelho (FRIGIERI et al., 2018). Além disso, para melhor adaptação ao formato craniano de cada indivíduo, o aparelho possui bandas inelásticas de tamanhos

variados e uma cremalheira de ajuste. Ao conectar ao voluntário, o sensor identifica a pressão ideal para capturar o sinal permitindo o início da coleta apenas quando a acoplagem na cabeça do indivíduo seja ideal (indica quando está frouxo ou apertado).

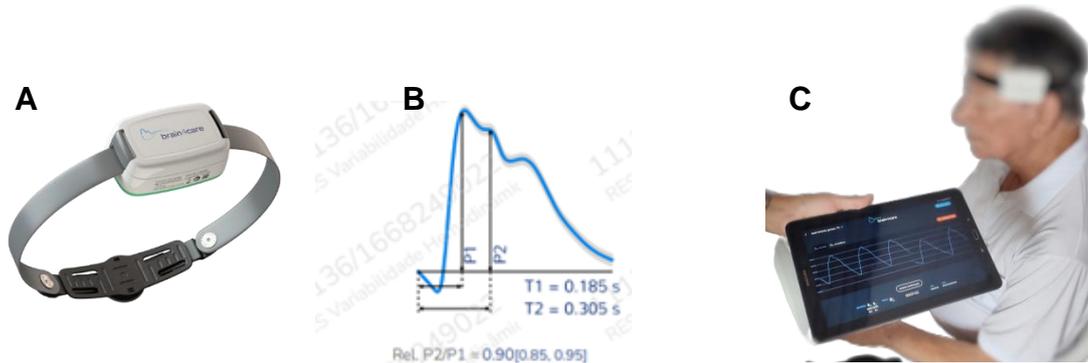


Figura 2: (A) O sistema brain4care® de monitorização da complacência e pressão intracraniana, (B) Padrões característicos de ondas da pressão intracraniana, (C) Posicionamento do sensor no voluntário da pesquisa.

Após posicionado no voluntário, o sensor detecta movimentações micrométricas e o software da brain4care® captura, filtra, amplifica e digitaliza o sinal fornecido em formato de três picos de onda (Figura 2B e 2C). As ondas fornecem informações sobre a complacência intracraniana que considera a capacidade do cérebro e da cavidade craniana de se adaptar a variações de volume e pressão do conteúdo intracraniano, por isso sua relação com os valores da PIC. A primeira onda P1 (onda de percussão) é resultante da transmissão da pressão arterial no plexo coróide para os ventrículos cerebrais, a segunda onda P2 (onda maré ou retorno) está relacionada à complacência intracraniana e a terceira onda P3 (onda dicrótica) tem equivalência como fechamento diastólico da válvula aórtica (SHULMAN et al., 1980).

O aumento da PIC e a conseqüente diminuição da complacência intracraniana levam a uma alteração na morfologia da onda de pulso. Os valores normais mostram uma morfologia com  $P1 > P2 > P3$ , mas em indivíduos com valores elevados de PIC a curva mostra picos com morfologia invertida, ou seja,  $P2 > P1$  (FRIGIERI et al., 2018). Dessa forma, a relação  $P2/P1$  para ser considerada ótima deve ser menor que 1 (RICKLI et al., 2021).

O sinal não invasivo da complacência intracraniana capturado foi enviado para o sistema de análise automatizada do *Brain4care®*, com devolução de um relatório em formato PDF contendo resultados da proporção  $P2/P1$ , TTP (*time to pico*) e FC.

#### 4.7 Análise de dados

A análise descritiva das características da população foi realizada a partir das frequências, médias, erro padrão e intervalo de confiança. A avaliação da distribuição de normalidade da variável dependente foi realizada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

**Para o objetivo 1** (Avaliar a confiabilidade das variáveis de complacência intracraniana não invasiva em adultos jovens, antes, durante e após exercício isométrico de preensão manual):

A amostra foi constituída por 60 indivíduos com mais de 18 anos e menos de 60 anos de idade. O protocolo da pesquisa foi realizado 3 vezes em dias distintos em cada indivíduo.

As estimativas do coeficiente de correlação interclasses (ICC) das medidas da complacência intracraniana (relação P2/P1 e TTP) e seus intervalos de confiança de 95% foram calculados usando o pacote estatístico SPSS versão 21, modelo de efeitos aleatórios de 2 vias (ICC 2,1). Esse modelo é apropriado para avaliar a confiabilidade clínica de duas ou mais medidas e generalizar os resultados de confiabilidade para quaisquer avaliadores. O ICC (2,1) foi usado para expressar a confiabilidade relativa das medidas baseado na consistência destas porque expressa a razão da variância entre os sujeitos para a variabilidade total com um valor sem unidade, medindo o comportamento dos valores ou a correlação aditiva da variável (KOO; LI, 2016; WEIR, 2005).

A confiabilidade foi definida como excelente para valores de ICC > 0,90, boa entre 0,75 e 0,90, moderada 0,50 e 0,75 e pobre quando < 0,50 (KOO; LI, 2016). Além disso, foram calculados o erro padrão médio de medidas repetidas conforme proposto por Weir ( $SEM = DP \times \sqrt{1-ICC}$ ) (WEIR, 2005). O SEM foi usado para expressar a confiabilidade ou consistência absoluta da medida, onde valores menores refletem medidas mais confiáveis. O valor resultante foi então multiplicado pela raiz quadrada de 2 (considerando o erro de medição em 2 sessões de teste  $\{MDC = Z[90\%|IC] \times SEM \times \sqrt{2}\}$ ) para estimar a quantidade mínima de mudança detectável que excede o erro de medição (MDC - *minimal detectable change*) nos níveis de confiança de 90% (escore  $Z=1.64$ ); e 95% (escore  $Z =1.96$ ).

**Para o objetivo 2:** (Realizar análise de componentes principais obtidos por meio de avaliação não invasiva dos parâmetros cardiovasculares mecânicos (PA), neurovasculares (VFC) e pressão de pulso intracraniano (P2/P1)).

A análise de componentes principais (ACP) é uma técnica da estatística multivariada que consiste em transformar um conjunto de variáveis originais em outro conjunto de variáveis de mesma dimensão denominadas de componentes principais (CP) (WOLD; ESBENSEN; GELADI, 1987). Os CPs são combinações lineares das variáveis originais que explicam ao máximo a variância de todas as variáveis (GREENACRE et al., 2023), dessa forma, essa análise agrupa os indivíduos dentro da população estudada encontrando a direção onde a variância é maximizada (SALEM; ABDELAZIZ; MAGHRÉBIN, 2021).

Neste artigo, a ACP foi utilizada para estudar as semelhanças entre 7 variáveis obtidas por métodos de avaliação não invasiva. As variáveis cardiovasculares sistêmica (FC, PAS, PAD, PP), variáveis do SNA simpático (OV) e parassimpático (2UV) e medida da CIC (P2/P1) foram analisadas com critério de variância maior que 1. A variável sexo foi incluída como variável categórica suplementar. A matriz de correlação de *Spearman* também foi calculada para estudar a relação entre as sete variáveis. As análises e representações gráficas foram realizadas no *software PAST (paleontological Statistics software, versão 4.03)*(HAMMER ET AL., 2001).

**Para o objetivo 3:** (Comparar a modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana mediante estresse cardiovascular induzida pelo exercício em adultos jovens e idosos, antes e após o estresse cardiovascular induzido pelo exercício).

Para a comparação dos dados antes, durante e após a contração isométrica foi utilizado o teste de Análise Fatorial de Variância - *ANOVA Three Way (2x2x3)* com teste *post Hoc de Bonferroni*. Para este teste os fatores de estudos foram divididos nos seguintes níveis: sexo (homem e mulher), Idade (jovem e idoso) e o momento (pré, isométrico e pós isometria).

Em todas as análises o nível de significância adotada foi de 5% e os dados foram analisados pelo software *Statistical package for the Social Sciences for windows (IBM SPSS versão 21.0, Armonk, NY: ICM Corp)*, e os gráficos foram plotados pelo software *Sigma plot for Windows (versão 12)* (KORNBROT, 2000).

#### 4.8 Aspectos éticos

Este projeto foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UESB e a coleta dos dados foi aprovada em 19 de setembro de 2021 sob número de parecer 4.984.272 (Anexo I) e a coleta dos dados ocorreu de agosto de 2022 a maio de 2023. Todos os participantes foram esclarecidos acerca do objetivo da pesquisa, riscos, benefícios e a forma de coleta dos dados através da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I). A todos os participantes foi dada a liberdade de deixar o estudo em qualquer momento e foi garantido o sigilo dos participantes.

## **5 RESULTADO**

Os resultados da presente tese são apresentados sob a forma de três artigos, os quais foram elaborados com a finalidade de atender aos objetivos do estudo. O artigo 1 é intitulado “Confiabilidade da complacência intracraniana antes, durante e após a contração isométrica de preensão palmar”; o artigo 2 é intitulado “Interação cardio-neurovascular e complacência intracraniana: uma análise de componentes principais”; e o artigo 3 é intitulado “Complacência intracraniana e controle autônomo – A influência do sexo e idade em situação de estresse cardiovascular induzido por isometria de preensão manual, um estudo transversal.” Os artigos são apresentados a seguir, formatados conforme as normas dos periódicos selecionados para submissão.

**Artigo1: Confiabilidade da complacência intracraniana antes, durante e após a contração isométrica de preensão manual.**

Reliability of intracranial compliance before, during and after isometric handgrip.

Resumo: Clinicamente, profissionais da saúde realizam regularmente medidas para avaliação, independente da área de atuação. A confiabilidade dessas medidas é essencial para tomada de decisão. O objetivo deste estudo foi avaliar a confiabilidade e consistência da complacência intracraniana (CIC) não invasiva em adultos jovens; antes, durante e após contração isométrica de preensão manual. A medida da CIC foi realizada em 58 jovens por um sensor não invasivo em 3 dias alternados. Para avaliar a confiabilidade foi calculado o coeficiente de correlação interclasses (ICC), para a consistência absoluta foi utilizado a variabilidade do erro em torno da média e a mínima mudança detectável que excede o erro de medição (MDC 90 e 95%). Concluímos que a medida não invasiva da CIC calculados pela razão entre os picos de onda P2/P1, em jovens mostrou ser de boa confiabilidade antes (ICC 0.72) durante (ICC 0.74) e depois (ICC 0.72) da contração isométrica de preensão manual, apresentando baixa variabilidade de erro em torno a média.

**Palavras chave:** Pressão intracraniana. Complacência. Reprodutibilidade dos Testes (Reproducibility of Results). Monitorização Neurofisiológica.

**Abstract:** Clinically, health professionals regularly carry out measurements for evaluation, regardless of their area of expertise. The reliability of these measurements is essential for decision-making. The aim of the present study was to assess the reliability and consistency of non-invasive intracranial compliance (ICni) in young people; before, during and after isometric handgrip. ICni was measured in 58 young people using a non-invasive sensor on 3 alternate days. To assess reliability, the interclass correlation coefficient (ICC) was calculated; for absolute consistency, the variability of the error around the mean and the minimum detectable change exceeding the measurement error (MDC 90 and 95%) were utilized. We conclude that the non-invasive measurement of ICni measured by the ratio of P2/P1 wave peaks showed good reliability in young people before (ICC 0.72) during (ICC 0.74) and after (ICC 0.72) isometric handgrip, with low error variability around the mean.

**Key words:** Intracranial pressure. Compliance. Reproducibility of Results. Neurophysiological monitoring.

## INTRODUÇÃO

Confiabilidade é definida como a dimensão em que uma medida pode ser replicada, refletindo não o grau de correlação, mas a concordância e a consistência entre as medidas (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000; KOO; LI, 2016). Analisar a consistência e/ou a confiabilidade de uma variável de origem biológica ou instrumento de medida é habitual na área da saúde (DA CRUZ ET AL., 2019; DA SILVA ET AL., 2021).

Clinicamente, profissionais da saúde realizam regularmente medidas para avaliação e, a confiabilidade dessas medidas é essencial para auxiliar na tomada de decisão clínica, recomendando-se, portanto, que antes de ser utilizada em pesquisas ou aplicações clínicas, qualquer instrumento de medição ou ferramenta de avaliação, deve ser estabelecida a sua confiabilidade (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000; KOO; LI, 2016).

A avaliação clínica evoluiu e ganhou novas variáveis com o passar dos tempos. O advento de tecnologias recentes, baseadas em software e novas ferramentas de diagnóstico, levou ao desenvolvimento de uma variedade de métodos avaliativos na área da saúde. A medida indireta da pressão intracraniana (PIC) através da mensuração do formato de onda e da complacência intracraniana (CIC) não invasiva é uma delas, sendo utilizada na área da saúde e recomendada pela alta correlação com o monitoramento invasivo padrão-ouro (DE MORAES et al., 2022; NAG et al., 2019).

Avaliar a CIC de forma não invasiva abre novas perspectivas e possibilidade como recurso complementar de avaliação, diagnóstico e prognóstico, em cenários como triagem pré-hospitalar e em situações onde os métodos invasivos são contraindicados como em situações extra hospitalares (OCAMOTO et al., 2021; RICKLI et al., 2021; ROJAS et al., 2021). Idealmente, uma técnica não invasiva de estimativa de PIC seria precisa e confiável se, independente de patologia, fosse capaz de ser utilizada em população heterogênea de pacientes e ser robusta a diferenças sistemáticas, como a experiência do operador (CANAC et al., 2020; DE MORAES et al., 2022; NAG et al., 2019).

De acordo Bruton et al., (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000) é muito raro encontrar medida clínica que seja perfeitamente confiável, pois os instrumentos e avaliadores são defectíveis, portanto, podem apresentar alguma inconsistência. O

aparelho não invasivo para avaliar a CIC tem possibilidades de erros, assim, qualquer pontuação observada durante uma avaliação clínica pode ser pensada como um componente real e um componente de erro (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a confiabilidade e a consistência das medidas da complacência intracraniana não invasiva em adultos jovens, antes, durante e após contração isométrica de preensão manual.

## MÉTODO

A amostra foi constituída por 60 jovens (31 homens e 29 mulheres). Pelos critérios estabelecidos, 2 voluntários foram excluídos com falhas na captura do sinal das ondas de pulso craniana, portanto 58 jovens universitários ( $23,6 \pm 3,96$  anos), foram submetidos a 3 momentos de avaliação da CIC. O estudo seguiu todas as recomendações éticas em pesquisa e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) em setembro de 2021 (Parecer nº: 4.984.272). A tabela 1 apresenta a descrição da amostra.

### Procedimento de medida

Todas as etapas da coleta ocorreram no laboratório de fisiologia integrativa da UESB nos períodos entre julho e outubro de 2022. O procedimento consistiu em 11 minutos de captura de sinal da CIC a partir da onda de pulso, em um ambiente climatizado e sem ruídos para evitar erros sistemáticos de mensuração. O voluntário se posicionava sentado de forma confortável com as costas apoiada no encosto da cadeira e os pés tocando o chão. Os braços foram mantidos ao lado do corpo com o cotovelo em  $90^\circ$  de flexão e o antebraço em posição neutra. Essa posição foi adotada para favorecer a drenagem cerebral, otimizar a medida da CIC (RICKLI et al., 2021) e a contração isométrica de preensão manual.

Os registros das variáveis foram divididos em 5 minutos de repouso + 1 minutos de contração isométrica + 5 minutos de recuperação. No momento da contração, o voluntário recebeu estímulo verbal da equipe executora para manter o máximo a contração durante todo o minuto. As coletas de um mesmo indivíduo ocorreram no intervalo de no mínimo um dia e no máximo oito dias entre a primeira e segunda ou entre a segunda e terceira medida.

A medida da CIC foi realizada por um sensor de tensão (Brain4care®) não invasivo, acoplado na região têmporo-parietal esquerda por uma faixa inelástica (CABELLA et al., 2016; FRIGIERI et al., 2018). Para evitar a interferência da circulação periférica craniana, o sensor foi posicionado cuidadosamente longe dos grandes vasos da região parietal (FRIGIERI et al., 2018).

O sinal da CIC capturado, foi enviado para o sistema de análise automatizada do Brain4care®, com devolução de um relatório em formato PDF contendo resultados da média da proporção P2/P1, TTP (*time to pico*) e frequência cardíaca (FC) por minuto. Para análise estatística as medidas foram fragmentadas em três momentos: 1) média dos 3 minutos que antecederam a contração, 2) o minuto da contração e 3) média dos 3 minutos imediatos após à contração. Foram excluídos da análise os dois primeiros e os dois últimos minutos, pois, o sinal da onda de pulso (P2/P1) no intervalo selecionado apresentou-se mais coerentes e sem ruídos, mostrando-se mais adequado para a análise.

As estimativas do coeficiente de correlação interclasses (ICC) das 3 medidas da CIC (P2/P1 e TTP) e seus intervalos de confiança de 95% foram calculados usando modelo de efeitos aleatórios de 2 vias (ICC<sub>2,1</sub>) do programa estatístico SPSS versão 21. O ICC (2,1) foi usado para expressar a confiabilidade relativa das medidas baseado na consistência (KOO; LI, 2016; WEIR, 2005).

A confiabilidade foi definida como excelente para valores de ICC entre 0.80 e 1.00, boa entre 0.60 e 0.80 e pobre quando o valor for menor que 0.60 (SHROUT; FLEISS, 1979). Além disso, foram calculados o erro padrão médio de medidas repetidas ( $SEM = DP \times \sqrt{1-ICC}$ ) conforme proposto por Weir (WEIR, 2005). O SEM foi usado para expressar a confiabilidade ou consistência absoluta da medida, onde valores menores refletem medidas mais confiáveis. O valor resultante foi então multiplicado pela raiz quadrada de 2 {MDC= Z [90%IC] x SEM x  $\sqrt{2}$ } para estimar a quantidade mínima de mudança detectável que excede o erro de medição (MDC *minimal detectable change*) nos níveis de confiança de 90% (score Z=1.64); e 95% (score Z=1.96).

## RESULTADO

A medida do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) indicou que há uma boa confiabilidade na relação P2/P1 antes (ICC 0.72) durante (ICC 0.74) e depois (ICC

0.72) da contração isométrica de acordo as categorias descritas por Shrout e Fleiss (SHROUT; FLEISS, 1979), enquanto que SEM apresentou números muito baixo ( $\leq 0.1$ ), o que nos atesta pouco erro na medida absoluta da variável analisada, isto é, uma boa consistência absoluta (tabela 2).

A variável tempo para o pico (TTP) também apresentou uma boa confiabilidade alcançando valores aproximados de 0.74 antes da contração isométrica de preensão manual, 0.72 durante a contração isométrica e 0.79 após. Os valores do SEM e MDC do TTP demonstraram alta consistência absoluta dessa medida como mostra a tabela 2.

**Tabela 1.** Média e desvio padrão dos dados descritivos da população do estudo.

Variáveis	Média±DP	Mulher	Homem
Sexo (H/M)	31/27		
Idade	23.6±3.9	23.8±3.9	23.4±4.0
Peso (kg)	68.2±12.8	61.4±11.7	74.1±10.8
Altura (cm)	169.5±8.2	162.8±4.7	175.3±23.4
Ativo/Sedentário	47/11	20/7	27/4

Kg quilograma, cm centímetros.

A mínima mudança detectável que excede o erro da medida foi avaliada pelo MDC 90% e 95% e alcançou antes da contração isométrica 0.20 e 0.23, durante a contração 0.20 e 0.24 e após a contração 0.24 e 0.28 respectivamente (tabela 2).

**Tabela 2.** Média ±DP, Coeficiente de correlação interclasse com intervalo de confiança de 95%, erro padrão da média (SEM) e mínima mudança detectável (MDC 90% e 95%) da relação P2/P1, TTP e FC obtidos antes, durante e após a contração isométrica de preensão manual.

		1 <sup>a</sup> medida	2 <sup>a</sup> medida	3 <sup>a</sup> medida	ICC [IC95%]	SEM	MDC 90	MDC 95
P2/P1	Antes	0.95±0.14	0.95±0.16	0.92±0.15	0.722 [0.57-0.83]	0.08	0.20	0.23
	Contração	1.02±0.17	1.01±0.16	1.03±0.14	0.745 [0.61-0.84]	0.08	0.20	0.24
	Depois	0.94±0.15	0.95±0.15	0.95±0.15	0.718[0.56-0.82]	0.10	0.24	0.28
TTP (ms)	Antes	0.15±0.07	0.16±0.08	0.14±0.08	0.736[0.59-0.83]	0.05	0.12	0.14
	Contração	0.18±0.09	0.20±0.09	0.20±0.09	0.718 [0.56-0.82]	0.06	0.14	0.17
	Depois	0.16±0.09	0.16±0.08	0.16±0.08	0.790 [0.67-0.87]	0.04	0.10	0.12
FC (bpm)	Antes	78.0±11.7	77.0±13.0	75.3±11.3	0.847 [0.62-0.87]	4.80	11.3	13.5
	Contração	94.5±14.0	93.3±13.7	88.0±12.3	0.824 [0.73-0.89]	6.50	15.0	18.0
	Depois	76.2±11.8	76.6±13.3	74.7±11.1	0.873 [0.80-0.92]	4.10	9.5	11.4

P2/P1 razão entre a amplitude do segundo e primeiro pico, TTP tempo para o pico, ms milissegundos, FC frequência cardíaca, bpm batimentos por minuto, ICC coeficiente de correlação intraclasse, SEM erro padrão de medição, MDC mínima mudança detectável.

## DISCUSSÃO

Esse estudo objetivou avaliar a confiabilidade e consistência das medidas da CIC não invasiva em adultos jovens, antes, durante e após contração isométrica de preensão manual e o resultado mostrou boa (entre 0,60 e 0,80) consistência relativa entre as medidas repetidas em todos os momentos (antes, durante e após contração isométrica). Para além disso, a medida da variabilidade do erro em torno da média (SEM - *standard error of measurement*) foi menor ou igual a 0.1 demonstrando que as medidas da relação P2/P1 e TTP também apresentam boa consistência absoluta.

A medida da CIC não invasiva já validada (CABELLA et al., 2016), tem sido utilizada em pesquisas e na prática clínica como por exemplo em pacientes vítimas de covid-19 (BRASIL et al., 2021), doentes renais crônicos (RICKLI et al., 2021), indivíduos com hipertensão craniana idiopática (DHAESE et al., 2021) e em situações de estresse cardiovascular como hemodiálise (RICKLI et al., 2021) No entanto, até onde sabemos, não existem estudos avaliando a confiabilidade dos parâmetros da CIC não invasiva através da análise do pico de onda de pulso em situações de repouso e/ou aliada a um procedimento estressor ao sistema cardiovascular como durante o exercício.

Para entender essa medida é preciso conceber que a cada batimento, o coração gera uma pressão sanguínea nas artérias e um fluxo de pulsação. Esse fluxo se propaga como onda através das artérias que são refletidas nas transições, formato e elasticidade de cada artéria. As informações capturadas pelo formato de propagação dessas ondas geram valores de pico e tempo, que ampliam nosso conhecimento e fornece informações adicionais (NUCCI et al., 2016; UNNERBÄCK; OTTESEN; REINSTRUP, 2018; VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011). Dessa forma, as ondas de pulso cerebral, geram movimentações micrométricas do crânio que são capturadas por sensores e fornecem informações sobre a CIC (SHULMAN et al., 1980).

Porém, para CIC é difícil estabelecer valores considerados normais pois a dinâmica dos fluidos cerebrais e a PIC dependem da idade, posição corporal e condição clínica de cada indivíduo (CZOSNYKA; PICKARD, 2004). Segundo Czosnyka e Pickard (2004), há muito mais informações na forma de onda de PIC do que apenas no seu valor médio ou absoluto (CZOSNYKA; PICKARD, 2004).

Nesse estudo, o formato da onda produzido pelo pulso cerebral e capturado por sensor em três momentos diferentes, possibilitou a medida da relação P2/P1 e TTP pelo aparelho não invasivo da *Brain4Care*®, que por sua vez, apresentaram boa confiabilidade e baixa variabilidade de erro em torno a média (SEM). É importante ressaltar que quanto mais confiável for a resposta da medição, menor será a variabilidade do erro em torno da média (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000).

Outra análise realizada nesse estudo foi o cálculo da mínima mudança detectável que excede o erro da medida (MDC 90 e 95%), que pode ajudar aos profissionais de saúde distinguir entre um efeito verdadeiro e um erro de medição. Ou seja, o MDC não é uma estimativa de mudança significativa em termos de importância clínica, essa estimativa reflete a magnitude da mudança que alguém teria que avaliar em um indivíduo, usando esses métodos, para ter certeza de que uma mudança real ocorreu em determinado nível de confiança (90% ou 95%)(WEIR, 2005).

O nível de confiança de 90% e 95% foram adotados em nossos cálculos, e os valores resultantes sugerem que ao avaliar P2/P1 as mudanças potenciais em um determinado indivíduo estão em torno de 20% (0.20 – IC 90%) ou 24% (0.24 – IC 95%). Valores dentro dessas alterações devem ocorrer para concluir que uma mudança foi real.

Outro achado do nosso estudo foi que, durante a contração isométrica, o estresse causado no sistema cardiovascular gerou aumento da frequência cardíaca, que por sua vez aumentou os valores da relação P2/P1 e TTP mantendo uma boa confiabilidade dos valores mensurados (ICC 0.745). Portanto mesmo sob contração isométrica de preensão manual as medidas da CIC não invasiva se mantiveram confiáveis e consistentes.

Importante ressaltar, que nenhuma estimativa única é universalmente apropriada, e que uma combinação de abordagens e avaliações tem mais probabilidade de fornecer uma situação verdadeira de confiabilidade (BRUTON; CONWAY; HOLGATE, 2000).

## CONCLUSÃO

Nossos achados sugerem que a medida não invasiva da relação P2/P1 e a TTP para mensurar a complacência intracraniana pelo sensor da *Brain4Care*® apresentou boa confiabilidade antes, durante e após contração isométrica de preensão manual entre adultos jovens saudáveis, bem como a medida da sua consistência absoluta.

Portanto, o uso da medida não invasiva da complacência intracraniana pode fornecer, de maneira prática, informações confiáveis do comportamento cerebral em situações de repouso e durante contração isométrica de preensão manual.

## LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Os participantes do estudo foram apenas adultos jovens saudáveis, sem alterações cardiovasculares, portanto esse resultado não pode ser extrapolado para jovens com alguma comorbidade.

Embora se reconheça que são necessárias mais pesquisas, que determinam a confiabilidade em populações clínicas de diferentes idades e estados de saúde, os resultados do estudo atual indicam utilidade promissora já que o aparelho utilizado é novo e se mostrou confiável. Deve ser destacado que o “padrão ouro” da avaliação da pressão intracraniana (ou seja, método invasivo) não foi usado para testar a validação da medida da complacência intracraniana.

Pesquisas futuras devem procurar determinar se: (i) esses achados podem ser replicados em pacientes com doenças cardiovasculares evidentes, (ii) valores de corte para um aumento seguro da complacência intracraniana.

## REFERÊNCIA

BRASIL, S. et al. Cerebral hemodynamics and intracranial compliance impairment in critically ill covid-19 patients: A pilot study. **Brain Sciences**, v. 11, n. 7, 1 jul. 2021.

BRUTON, A.; CONWAY, J. H.; HOLGATE, S. T. Reliability: What is it, and how is it measured? **Physiotherapy**, v. 86, n. 2, p. 94–99, 2000.

CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.

CANAC, N. et al. Review: Pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, n. 1, 23 jun. 2020.

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 813–821, 2004.

DA CRUZ, C. J. G. et al. Impact of heart rate on reproducibility of heart rate variability analysis in the supine and standing positions in healthy men. **Clinics**, v. 74, 2019.

- DA SILVA, D. M. et al. Reliability analysis of the heart autonomic control parameters during hemodialysis sessions. **Biomedizinische Technik**, v. 61, n. 6, p. 623–630, 2021.
- DE MORAES, F. M. et al. Waveform Morphology as a Surrogate for ICP Monitoring: A Comparison Between an Invasive and a Noninvasive Method. **Neurocritical Care**, v. 37, n. 1, p. 219–227, 1 ago. 2022.
- DHAESE, T. M. et al. Non-invasive intracranial pressure monitoring in idiopathic intracranial hypertension and lumbar puncture in pediatric patient: Case report. **Surgical Neurology International**, v. 12, 2021.
- FRIGIERI, G. et al. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplement**, v. 126, p. 107–110, ago. 2018.
- KOO, T. K.; LI, M. Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. **Journal of Chiropractic Medicine**, v. 15, n. 2, p. 155–163, 1 jun. 2016.
- NAG, D. S. et al. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. **World Journal of Clinical Cases**, v. 7, n. 13, p. 1535–1553, 1 jul. 2019.
- NUCCI, C. G. et al. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochir**, v. 158, p. 581–588, 2016.
- OCAMOTO, G. N. et al. Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. **REVIEW**, v. 12, p. 1–10, 2021.
- RICKLI, C. et al. Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). **PLoS ONE**, v. 16, n. 7, p. 1–11, 22 jul. 2021.
- ROJAS, S. S. O. et al. The use of a noninvasive intracranial pressure monitoring method in the intensive care unit to improve neuroprotection in postoperative cardiac surgery patients after extracorporeal circulation. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 3, p. 469–476, 2021.
- SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. **Psychological Bulletin**, v. 86, n. 2, p. 420–428, 1979.
- SHULMAN, K. et al. Intracranial Pressure. Em: **Springer-Verlag**. Springer-Verlag ed. Berlin Heidelberg: 1980, 1980.
- UNNERBÄCK, M.; OTTESEN, J. T.; REINSTRUP, P. ICP curve morphology and intracranial flow-volume changes: a simultaneous ICP and cine phase contrast MRI study in humans. **Acta Neurochirurgica**, v. 160, p. 219–224, 2018.
- VAN DE VOSSE, F. N.; STERGIOPULOS, N. Pulse wave propagation in the arterial tree. **Annual Review of Fluid Mechanics**, v. 43, p. 467–499, 21 jan. 2011.
- WEIR, J. P. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 19, n. 1, p. 231–240, 2005.

## **Artigo 2: Interação cardio-neurovascular e complacência intracraniana: uma análise de componentes principais.**

Cardioneurovascular interaction and intracranial compliance: a principal component analysis.

**Resumo:** Para obter um fluxo sanguíneo cerebral adequado, a interação entre fatores neurais e mecânicos é necessária, sendo o conhecimento a este respeito oriundo de métodos invasivos, enquanto ferramentas não invasivas já estão disponíveis e apresentam boa confiabilidade entre medidas. Nesse contexto, para realizar uma análise exploratória da complexa relação entre fatores cardiovasculares e neurais, esse artigo tem o objetivo de realizar análise de componentes principais (ACP) a partir de parâmetros cardiovasculares (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e pressão de pulso), neurovasculares (análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca – 0V e 2UV) e pressão de pulso intracraniano (P2/P1) obtidos de forma não invasiva. A amostra foi constituída por 299 indivíduos (143 jovens). A ACP e correlação de *spearman* foi utilizada para estudar as semelhanças entre as 7 variáveis obtidas por métodos de avaliação não invasiva. Nossos resultados mostraram ACP gerou dois componentes que foram capazes de explicar 62.4% do modelo de variância. Foi possível constatar que a P2/P1 e a PP compõem uma mesma dimensão na ACP (i.e., CP1), indicando que tem natureza intimamente interrelacionadas, o que se justifica pelo fato de serem parâmetros influenciadas pela resistência/complacência vascular.

**Palavras chave:** Complacência. Pressão intracraniana. Pressão arterial. Sistema Nervoso Autônomo. Análise de Componente Principal.

**Abstract:** In order to achieve adequate cerebral blood flow, the interaction between neural and mechanical factors is necessary, and knowledge in this regard has been obtained through invasive methods, while non-invasive tools are already available and have good reliability between measurements. In this context, in order to carry out an exploratory analysis of the complex relationship of cardiovascular and neural factors, this article aims to conduct principal component analysis (PCA) based on cardiovascular parameters (heart rate, systolic and diastolic blood pressure and pulse pressure), neurovascular parameters (symbolic analysis of heart rate variability - 0V and 2UV) and intracranial pulse pressure (P2/P1) acquired non-invasively. The sample consisted of 299 individuals (143 young people). PCA and Spearman's correlation were used to study the similarities between the 7 variables obtained by non-invasive assessment methods. Our results showed that PCA generated two components that were capable to explain 62.4% of variance model. We could verify that P2/P1 and PP compose the same dimension in PCA (i.e., CP1), indicating that their nature is intimately interrelated, which is justified since these parameters are influenced by vascular resistance/complacency.

**Key words:** Compliance. Intracranial pressure. Arterial pressure. Autonomic Nervous System. Principal Component Analysis.

## INTRODUÇÃO

A pressão intracraniana (PIC) é determinada pela interação entre o componente parenquimatoso cerebral e os componentes fluidos (Líquor e circulação sanguínea)(KOFKE et al., 2020). A dinâmica entre os fluidos no interstício cerebral e o volume sanguíneo dos vasos cerebrais é dependente de variáveis sistêmicas como o controle nervoso autônomo, volume hídrico e resistência vascular, que por sua vez determinam a pressão arterial (PA) (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983; TARUMI et al., 2014; TIAN et al., 2023).

Vale ressaltar que, a pressão intracraniana muda a cada ciclo cardíaco e as alterações de pressão, que ocorrem dentro dos pulsos individuais, são denominadas pressão de onda de PIC (CANAC et al., 2020) e a amplitude destes componentes são úteis para a avaliação de índices como a relação P2/P1 que mensura indiretamente a complacência intracraniana (CIC) (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983; CZOSNYKA; PICKARD, 2004; KAZIMIERSKA et al., 2021; RICKLI et al., 2021). Portanto, alguns eventos fisiológicos ou patológicos que alteram esses componentes têm potencial para influenciar a pressão nos vasos cranianos e, por sua vez, impactar na CIC (DONNELLY et al., 2016).

O cérebro é o órgão mais perfundido do corpo humano, apesar do seu pequeno tamanho comparado com outras partes do corpo. Além disso, o tecido cerebral está envolvido por uma estrutura rígida que permite apenas uma leve expansão dos seus componentes, sendo necessário um mecanismo peculiar e preciso, porém, ainda não totalmente conhecido, para manter o fluxo sanguíneo constante (BRASSARD et al., 2021).

Atualmente sabe-se que o fluxo sanguíneo cerebral está sob um rigoroso controle, modulado por eventos contrarreguladores no tônus vascular cerebral (fatores neurais) que modulam o fluxo, débito cardíaco e PA juntamente com fatores mecânicos que atuam na distensão, constrição e pulsação arterial (CHAN et al., 2011; PERRY; LUCAS, 2021). Porém, as repercussões cerebrais do fluxo sanguíneo, possuem regulação diferente em comparação a outros sistemas corporais e variáveis para além de comorbidade, como sexo e idade podem influenciar nessas modulações (KRAUSE; DUCKLES; PELLIGRINO, 2006; TARUMI et al., 2014; WILLIE et al., 2014).

Portanto, para obter um fluxo sanguíneo cerebral adequado, fatores sistêmicos e locais, como elasticidade arterial, resistência periférica, resposta neural

e controle autônomo são necessários (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009). Nesse contexto, para realizar uma análise exploratória dessa complexa relação, esse artigo tem o objetivo realizar análise de componentes principais obtidos por meio de avaliação não invasiva dos parâmetros cardiovasculares mecânicos (PA), neurovasculares (VFC) e pressão de pulso intracraniano (P2/P1).

## MÉTODO

A amostra foi constituída por 320 indivíduos, todos foram informados dos objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Daqueles que voluntariamente aceitaram participar do estudo foram coletados pressão arterial periférica, sinais dos Intervalo RR dos batimentos cardíacos e da complacência intracraniana. A amostra incluída na análise foi constituída de 299 indivíduos (143 jovens), os quais apresentaram sinal da complacência intracraniana e/ou VFC com qualidade suficiente para realização das análises.

### Procedimento

Após pelo menos cinco minutos em repouso, iniciou-se a coleta da pressão arterial e dos sinais de VFC e CIC que foi realizada em ambiente climatizado e sem ruídos por 5 minutos como o voluntário em sedestação.

### Pressão Arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi mensurada com o monitor de pressão digital automático OMRON (modelo HEM-742INT) validado no Brasil e exterior (COLEMAN et al., 2005; PLAVNIK; ZANELLA, 2001). A braçadeira foi ajustada no braço esquerdo do voluntário, posicionada conforme recomendações do fabricante e a pressão de pulso (PP) foi obtida a partir da diferença da PAS e PAD ( $PP = PAS - PAD$ ).

### Modulação Autônoma:

Para as variáveis da frequência cardíaca e modulação autônoma foram registrados a VFC através do monitor de frequência cardíaca (Polar® RS800cx) (KLISZCZEWICZ et al., 2015). Os Intervalos RR sucessivos foram registrados, pré-processados, filtrados e selecionado. Os dados foram submetidos ao procedimento de suavização com frequência de corte de 0,035 Hertz (HZ) através do *software*

*Kubios HRV 2.2 (Department of Applied Physics, University of Eastern Finland)* (TARVAINEN et al., 2013).

Após suavização, os dados foram processados no software *Pybios* (SILVA; FAZAN JR; MARIN-NETO, 2020) para realização da análise simbólica (AS) da VFC. Esse método foi descrito por Porta et al. (2001) (PORTA et al., 2001) e consiste resumidamente na transformação de uma série temporal de intervalos RR em 4 padrões (KHANDOKER et al., 2021). Os padrões são identificados: estáveis sem variação (0V); com uma variação (1V); com duas variações semelhantes (2LV) e com duas variações diferentes (2UV). A modulação autonômica então foi interpretada a partir dos símbolos gerados em taxas de ocorrência (%), onde os padrões 0V reflete a modulação simpática, 1V reflete a modulação de ambos os ramos do SNA, 2LV tem predominância vagal e 2UV reflete apenas a modulação vagal (GASIOR et al., 2022; MAESTRI et al., 2007; PORTA et al., 2007). Por serem reportados na literatura como medidas indiretas da atividade dos braços do SNA (simpático e parassimpático), os padrões 0V e 2UV foram utilizados nesse estudo.

#### Complacência Intracraniana:

A medida da CIC foi mensurada através da relação P2/P1 capturada por sensor de tensão *strain gouge* (Brain4care®) não invasivo já validado (CABELLA et al., 2016; FRIGIERI et al., 2018). O aparelho foi acoplado na região têmporo-parietal por bandas inelásticas (FRIGIERI et al., 2018).

O sensor detecta movimentações micrométricas e fornecem informações sobre a CIC pela razão entre P2/P1. Quanto maior a razão P2/P1 maior a PIC e menor a CIC (SHULMAN et al., 1980).

#### Análise de componentes principais

A análise de componentes principais (ACP) é uma técnica da estatística multivariada que consiste em transformar um conjunto de variáveis originais em outro conjunto de variáveis de mesma dimensão denominadas de componentes principais (CP) (WOLD; ESBENSEN; GELADI, 1987). Os CPs são combinações lineares das variáveis originais que explicam ao máximo a variância de todas as variáveis (GREENACRE et al., 2023), dessa forma, essa análise agrupa os indivíduos dentro

da população estudada encontrando a direção onde a variância é maximizada (SALEM; ABDELAZIZ; MAGHRÉBIN, 2021).

Neste estudo, a ACP foi utilizada para estudar as semelhanças entre 7 variáveis obtidas por métodos de avaliação não invasiva. As variáveis cardiovasculares sistêmica (FC, PAS, PAD, PP), variáveis do SNA simpático (OV) e parassimpático (2UV) e medida da CIC (P2/P1) foram analisadas com critério de variância (Eigenvalue) maior que 1. A variável sexo foi incluída como variável categórica suplementar. A matriz de correlação de *Spearman* também foi calculada para estudar a relação entre as sete variáveis. As análises e representações gráficas foram realizadas no software Past (*paleontological Statistics software*, versão 4.03) (HAMMER; HARPER; RYAN, 2001).

#### Aspectos éticos

Este projeto foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e a coleta dos dados foi aprovada 19 de setembro de 2021 sob número de parecer 4.984.272. A coleta ocorreu de agosto de 2022 a maio de 2023. Todos os participantes foram esclarecidos acerca do objetivo da pesquisa, riscos, benefícios e a forma de coleta dos dados através da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A todos os participantes foi dada a liberdade de deixar o estudo em qualquer momento e foi garantido o sigilo dos participantes.

#### RESULTADO

A análise de componentes principais foi realizada em 299 indivíduos, os valores médios, desvio padrão e os intervalos de confiança das variáveis do estudo estão dispostos na tabela 1.

**Tabela 1:** caracterização da amostra.

Variáveis	Média	DP	IC [95%]
Idade (anos)	48.3	24.1	23.3 – 24.7
PAS (mmHg)	133.3	21.7	19.4 – 23.9
PAD (mmHg)	76.4	10.9	9.9 – 12.0
PP (mmHg)	56.9	18.6	16.7 – 20.7
P2/P1	1.13	0.24	0.22 – 0.26
0V (%)	30.6	18.1	16.5 – 19.4
2UV (%)	16.1	10.1	9.0 – 11.1

PAS pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, PP pressão de pulso, P2/P1 medida indireta da complacência intracraniana, FC frequência cardíaca, 0V atividade simpática, 2UV atividade parassimpática.

Considerando o critério estabelecido em valores de Eigenvalue superiores a 1, os resultados da ACP indicaram que 2 componentes principais conseguem explicar 62.4% da variância total dos dados (Tabela 2).

**Tabela 2.** Componentes principais (CPs), autovalores (Eigenvalues) e porcentagem da variância explicada e proporção acumulada (%) pelos componentes.

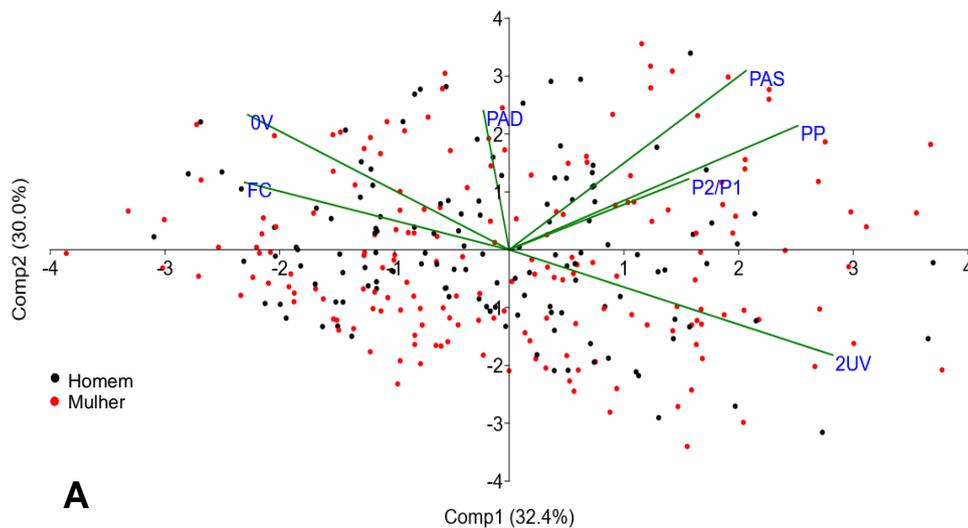
	Eigenvalue	% da variância explicada	% acumulado da variância explicada
CP 1	2.27	32.4	32.4
CP 2	2.10	30.0	62.4
CP 3	0.98	14.1	76.5
CP 4	0.85	12.2	88.7
CP 5	0.62	8.9	97.6
CP 6	0.17	2.4	100.0
CP 7	0.00	0.0	100.0

As cargas que cada variável contribuiu para os dois CP formados é apresentado na tabela 3. Adicionalmente, confirmando os resultados da tabela 3, a figura 1 permite visualizar que a ACP diferenciou a amostra em 2 componentes (figura 1), com valores positivos em ambas as dimensões para as variáveis PAS, PP e P2/P1, enquanto as variáveis referentes ao SNA simpático (0V) e parassimpático (2UV) se agruparam em outros quadrantes. Esta separação sugere diferentes mecanismos regulatórios para as variáveis do estudo. O componente 1 e 2 explicam respectivamente 32.4% e 30% do modelo. A figura 1A representa o resultado da ACP aplicada para todos os indivíduos do estudo e a figura 1B representa a correlação entre as variáveis.

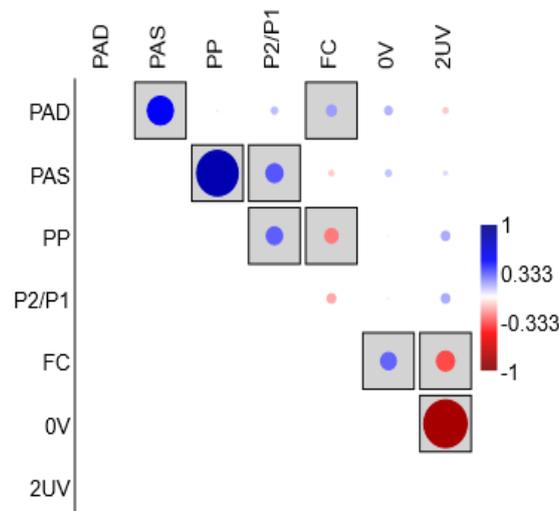
**Tabela 3.** Coeficientes de ponderação de cada variável dentro dos dois primeiros componentes principais.

Variável	CP1	CP2
PAS	0.37	0.55
PAD	-0.04	0.43
PP	0.45	0.38
P2/P1	0.28	0.22
FC	-0.41	0.21
0V	-0.41	0.42
2UV	0.50	-0.32

PAS pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, PP pressão de pulso, P2/P1 medida indireta da complacência intracraniana, FC frequência cardíaca, 0V atividade simpática, 2UV atividade parassimpática.



**A**



**B**

**Fig 1.** ACP das 7 variáveis [PAD pressão arterial diastólica, PAS pressão arterial sistólica, PP pressão de pulso, P2/P1 relação do pico de pressão de pulso cerebral, FC frequência cardíaca, 0V ativação simpática, 2UV ativação parassimpática] mensuradas nos 299 indivíduos. **A)** Representação das variáveis do estudo bidimensionadas de componentes principais explicando a variância de 62,4% do modelo. **B)** Matriz de correlação das variáveis: correlação positiva em azul e negativa em vermelho. A intensidade da cor e tamanho do círculo são proporcionais ao coeficiente de correlação (*spearman*), correlação com  $p < 0.05$  estão enquadadas.

## DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi realizar uma análise exploratória dos dados cardiovasculares sistêmicos (FC, PAS, PAD, PP), neurais - SNA e CIC (P2/P1) por meio da análise de componentes principais. Os resultados obtidos da ACP permitiram compreender melhor o papel relativo dos componentes cardiovasculares sistêmicos (mecânicos e neurais) e sugeriu mecanismos associados aos valores da CIC.

É sempre um desafio na pesquisa biomédica capturar as relações entre diferentes subsistemas fisiológicos (SCHUMANN et al., 2017). Acessar informação intracraniana de modo não invasivo é atraente porque minimizam ou eliminam as complicações que podem surgir devido aos métodos invasivos, porém ainda é pouco estudada (OCAMOTO et al., 2021). Já a avaliação do SNA através da VFC é bem documentada e está associada com situações patológicas ou fisiológicas, e despertam a curiosidade sobre a causalidade (COLLINS et al., 2012; GRÄSSLER et al., 2023; PEARSON et al., 2022; PORTA et al., 2018).

Nesse artigo, realizamos ACP para sete variáveis quantitativas em 299 indivíduos demonstrando que P2/P1, PP e PAS se localizaram no mesmo quadrante e na mesma direção gráfica sugerindo um comportamento similar. Esses achados são plausíveis já que valores de pressão de pulso arterial são muito utilizados como indicador para previsão de mortalidade e morbidade cardiovascular (VAN DE VOSSE; STERGIOPULOS, 2011) considerada um marcador de rigidez arterial (BARROSO et al., 2021), que por sua vez, é um elemento importante da modulação dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral, principalmente durante perturbações cardiovasculares (CHAN et al., 2011).

A medida da PP é reconhecida como um indicador de rigidez arterial (MACKENZIE; WILKINSON; COCKCROFT, 2002; WILLIAMS et al., 2018). O aumento na PP central após o enrijecimento arterial é transmitido para o cérebro por meio de leitos vasculares de maior fluxo e menor resistência (TARUMI et al., 2014). Portanto entendemos que a elasticidade dos vasos interfere na relação P2/P1 já que os mecanismos para amortecer as pressões de pulso durante o ciclo cardíaco são prejudicadas.

Quando analisamos as variáveis do SNA foi possível observar que a variável 0V e 2UV apresentam direções antagônicas. Como o sistema simpático e o parassimpático têm normalmente efeitos opostos num determinado tecido, aumentar

a atividade de um sistema e simultaneamente diminuir a atividade do outro indica controle da função tecidual (MCCORRY, 2007).

O sistema simpático predomina durante as reações de emergência e aumenta a força e frequência cardíaca sendo este fato corroborado pela análise de ACP com a FC no mesmo quadrante e sentido da variável 0V. Segundo Guzzetti et al (2005) (GUZZETTI et al., 2005), em pessoas saudáveis o aumento da porcentagem do símbolo 0V na análise de variabilidade da FC, indica predomínio simpático.

É importante salientar que o SNA tem influência sobre o tônus vascular cerebral e periférico, portanto, alterações na regulação autonômica também levam a alterações na PA e PIC e podem ter relação com o desenvolvimento de doenças como hipertensão arterial e demências (DONNELLY et al., 2016; SLOAN et al., 2008).

Essas informações embasam processos fisiopatológicos que aumentam como o avançar da idade e que merecem ser avaliados e monitorizados para evitar ou postergar problemas comuns na saúde pública mundial com as demências, que tem como um dos fatores de riscos a hipertensão. Segundo Livingston et al. (2020) 40% das demências de todo o mundo poderiam ser evitadas ou retardadas se modificarmos os fatores de riscos já que o potencial de prevenção é alto e pode ser maior em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde ocorrem mais demências (LIVINGSTON et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Em conclusão a ACP gerou dois componentes que foram capazes de explicar 62.4% do modelo de variância, sendo possível constatar que a P2/P1 e a PP compõem uma mesma dimensão na ACP (i.e., CP1), indicando que tem natureza intimamente interrelacionadas, o que se justifica pelo fato de serem parâmetros influenciadas pela resistência/complacência vascular.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Certamente nosso estudo apresenta limitações como a utilização apenas de avaliações não invasivas e indiretas para mensurar funções do sistema cardiovascular e cérebro vascular. Porém abre perspectivas para a utilização do PCA aplicada em outros biomarcadores sofisticados utilizados para avaliação de PIC, a fim de reduzir

os recursos gastos em saúde e fornecer “novos componentes” que são tão válidos quanto os originais.

## REFERÊNCIAS

- BARROSO, W. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BRASSARD, P. et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. **Physiological Report**, v. 9, n. 14982, p. 1–11, jun. 2021.
- CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.
- CANAC, N. et al. Review: Pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, n. 1, 23 jun. 2020.
- CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal Neurosurg**, v. 59, p. 817–821, nov. 1983.
- CHAN, G. S. H. et al. Contribution of arterial Windkessel in low-frequency cerebral hemodynamics during transient changes in blood pressure. **J Appl Physiol**, v. 110, p. 917–925, 2011.
- COLEMAN, A. et al. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric bloodpressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. **Devices and Technology**, v. 10, n. 3, p. 165–168, 2005.
- COLLINS, O. et al. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 10, p. 2324–2333, 1 out. 2012.
- CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 813–821, 2004.
- DONNELLY, J. et al. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–17, 5 maio 2016.
- FRIGIERI, G. et al. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplement**, v. 126, p. 107–110, ago. 2018.
- GASIOR, J. S. et al. Reliability of Symbolic Analysis of Heart Rate Variability and Its Changes During Sympathetic Stimulation in Elite Modern Pentathlon Athletes: A Pilot Study. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 1–15, 2022.
- GRÄSSLER, B. et al. Is there a link between heart rate variability and cognitive decline? A cross-sectional study on patients with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 1, p. 9–18, 1 jan. 2023.
- GREENACRE, M. et al. Principal Component Analysis. **Nature Reviews Methods Primers**, jan. 2023.
- GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465–470, 26 jul. 2005.

- HAMMER, O.; HARPER, D. A. T.; RYAN, P. D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. **Palaeontologia Electronica**, v. 4, n. 1, 2001.
- KAZIMIERSKA, A. et al. Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. **Acta Neurochirurgica**, v. 163, n. 7, p. 1979, 1 jul. 2021.
- KHANDOKER, A. H. et al. Symbolic Analysis of the Heart Rate Variability During the Plateau Phase Following Maximal Sprint Exercise. **Front. Physiol**, v. 12, p. 632883, 2021.
- KLISZCZEWICZ, B. et al. Autonomic Responses to an Acute Bout of High- Intensity Body Weight Resistance Exercise vs. Treadmill Running. **Journal of Strength and conditioning research**, v. 30, n. 4, p. 1050–1058, 2015.
- KOFKE, A. et al. Defining a Taxonomy of Intracranial Hypertension: Is ICP More Than Just a Number? **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 32, n. 2, p. 120–131, 1 abr. 2020.
- KRAUSE, D. N.; DUCKLES, S. P.; PELLIGRINO, D. A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 4, p. 1252–1261, 2006.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet Commissions**, v. 396, p. 413–459, 2020.
- MACKENZIE, I. S.; WILKINSON, I. B.; COCKCROFT, J. R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. **QJ Med**, v. 95, p. 67–74, 2002.
- MAESTRI, R. et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are these measurements reliable? **Physiol. Meas.**, v. 28, 2007.
- MCCORRY, L. K. Physiology of the Autonomic Nervous System. **American Journal of pharmaceutical education**, v. 71, n. 4, 2007.
- OCAMOTO, G. N. et al. Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. **REVIEW**, v. 12, p. 1–10, 2021.
- PEARSON, A. G. et al. Sympathoexcitatory Responses to Isometric Handgrip Exercise Are Associated With White Matter Hyperintensities in Middle-Aged and Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, 11 jul. 2022.
- PERRY, B. G.; LUCAS, S. J. E. The Acute Cardiorespiratory and Cerebrovascular Response to Resistance Exercise. **Sports Medicine - Open**, v. 7, n. 1, 2021.
- PLAVNIK, F. L.; ZANELLA, M. T. Estudo de Validação do Monitor Automático Omron ModeloHEM-608 Comparado com o Método Convencional de Medição de Pressão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 77, n. 6, p. 532–536, 2001.
- PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.
- PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 702–708, 2007.
- PORTA, A. et al. Association between autonomic control indexes and mortality in subjects admitted to intensive care unit. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

- RICKLI, C. et al. Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). **PLoS ONE**, v. 16, n. 7, p. 1–11, 22 jul. 2021.
- SALEM, K. BEN; ABDELAZIZ, A. BEN; MAGHRÉBIN, R. Analyse en Composantes Principales. **LA TUNISIE MEDICALE**, v. 99, n. 4, p. 383–389, mar. 2021.
- SCHUMANN, A. et al. Baroreflex coupling assessed by cross-compression entropy. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. MAY, 10 maio 2017.
- SHULMAN, K. et al. **Intracranial Pressure IV**. (K. Shulman, D. Becker, G. Hochwald, Eds.) International Symposium on Intracranial Pressure. **Anais.Williamsburg**, Virginia, USA: 1980, 14 jun. 1980.
- SILVA, L. E. V.; FAZAN JR, R.; MARIN-NETO, J. A. PyBioS: A freeware computer software for analysis of cardiovascular signals. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 197, p. 105718, 2020.
- SLOAN, R. P. et al. Cardiac autonomic control and the effects of age, race and sex: the CARDIA study. **Auton Neurosci**, v. 139, n. 1–2, p. 78–85, maio 2008.
- TARUMI, T. et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 971–978, 2014.
- TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV – Heart rate variability. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2013.
- TIAN, Y. et al. Implication of heart rate variability on cerebral small vessel disease: A potential therapeutic target. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 29, n. 5, p. 1379, 1 maio 2023.
- VAN DE VOSSE, F. N.; STERGIOPULOS, N. Pulse wave propagation in the arterial tree. **Annual Review of Fluid Mechanics**, v. 43, p. 467–499, 21 jan. 2011.
- WESTERHOF, N.; LANKHAAR, J. W.; WESTERHOF, B. E. The arterial windkessel. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 47, n. 2, p. 131–141, 2009.
- WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 1 set. 2018.
- WILLIE, C. K. et al. Integrative regulation of human brain blood flow. **Journal of Physiology**, v. 592, n. 5, p. 841–859, 2014.
- WOLD, S.; ESBENSEN, K.; GELADI, P. Principal Component Analysis. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 2, p. 37–52, 1987.

**Artigo 3: Complacência intracraniana e controle autônomo – A influência do sexo e idade em situação de estresse cardiovascular induzido por isometria de prensão manual, um estudo transversal.**

Intracranial compliance and autonomic control - The influence of gender and age in a situation of cardiovascular stress induced by handgrip, a transversal study.

**Resumo:** O controle da dinâmica vascular corporal é caracterizado pela habilidade de adaptação mediante perturbações e situações de estresse. O sistema nervoso autônomo (SNA) exerce uma função crucial para os ajustes, desencadeando eventos sistêmicos que podem afetar regiões distantes como a vascularização cerebral. Porém o *feedback* neural é dependente de fatores como sexo, idade e morbidades. Nesse estudo de delineamento transversal nós comparamos a modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana (CIC), antes, durante e após o estresse cardiovascular induzido pela isometria de prensão manual entre jovens e idosos. As medidas da CIC (relação P2/P1) e da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) foram avaliadas em 320 indivíduos dos quais 151 eram jovens e 169 idosos, sendo 184 mulheres (105 idosas). Para a comparação dos dados entre as variáveis CIC e VFC antes, durante e após a isometria foi utilizado o teste *ANOVA three way (sexo, idade, momento)*. Nesse estudo concluímos que a CIC e a VFC foram menores nos idosos, independente do sexo, não descartando a possibilidade de que o uso de anti-hipertensivos pela maioria dos idosos possa atenuar a resposta da relação P2/P1 e, quando comparamos os sexos, as mulheres apresentaram menor complacência intracraniana e maior VFC comparada aos homens. Também foi possível observar que o sistema simpático não age da mesma maneira antes e depois da contração isométrica nos idosos e adultos jovens, com o aumento da atividade simpática nos idosos perdurando mesmo após término da contração isométrica.

**Palavras chave:** Complacência. Pressão intracraniana. Força da mão. Monitorização Neurofisiológica. Frequência Cardíaca. Sistema Nervoso Autônomo

**Abstract:** Control of the vascular dynamics of the body is characterized by the adaptability to disturbances and stressful situations. The autonomic nervous system (ANS) has a crucial function in these adjustments, triggering systemic events capable of affecting distant regions such as cerebral. However, neural feedback is dependent on factors including gender, age and morbidities. We compared cardiac autonomic modulation and intracranial compliance (ICC) before, during and after cardiovascular stress induced by isometric handgrip in young and elderly subjects. Measures of ICC (P2/P1 ratio) and heart rate variability (HRV) were assessed in 320 individuals, including 151 young and 169 elderly, 184 women (105 elderly). The three-way ANOVA test was used to compare the variables ICC and HRV before, during and after isometry. We concluded that ICC and HRV were lower in the elderly, regardless of gender, not ruling out the possibility that most elderly people's use antihypertensive drugs may attenuate HR response and P2/P1 ratio while when comparing the genders, women have lower ICC and greater parasympathetic activity as compared to men. We also observed the sympathetic system does not respond in the same way before and after isometric contraction in elderly and young people, with the increase in sympathetic activity in elderly persisting even after cessation of isometric handgrip.

**Key words:** Complacency. Intracranial pressure. Hand strength. Neurophysiological monitoring. Heart rate. Autonomic Nervous System

## INTRODUÇÃO

O controle da dinâmica vascular, em destaque o cardiovascular e cerebrovascular, é caracterizado pela habilidade de adaptação mediante perturbações e mudanças de condições externas e internas (PANERAI et al., 2023). Para manter um bom funcionamento, o organismo responde a estímulos, afim de neutralizar ou adaptar-se, garantindo a manutenção e estabilidade fisiológica. Um componente essencial nessa estabilidade é a resposta ao estresse, em virtude da qual um sistema vivo percebe perturbações e inicia uma série de eventos para manutenção, reparo, adaptação, remodelação e sobrevivência (DEMIROVIC; RATTAN, 2013).

A reação do sistema nervoso autônomo (SNA) exerce uma regulação importante nos ajustes biológicos mediante estresse, como em situações cotidianas, por exemplo durante a contração sustentada do exercício de preensão manual (EIPM) (FARAH et al., 2020; MILLAR et al., 2013; SAITO et al., 1986; STEWART et al., 2007). Durante esse exercício, a contração estática do antebraço induz uma redução ou oclusão do fluxo na artéria braquial que ativa o SNA (CARLSON et al., 2017; JIN; YAN; YUAN, 2017). Dessa forma, a isometria do antebraço, desencadeia uma cascata de eventos que podem afetar regiões distantes como a vascularização cerebral (ANDRADE et al., 2021; BAFFOUR-AWUAH et al., 2023; CARLSON et al., 2014; JIN; YAN; YUAN, 2017).

De acordo com Tarumi et al., (2021), o EIPM de intensidade moderada é capaz de alterar o fluxo sanguíneo cerebral e do líquido cefalorraquidiano em adultos jovens saudáveis (TARUMI et al., 2021). Portanto, é plausível que alteração na pressão intracraniana (PIC) e/ou complacência intracraniana (CIC) possa ocorrer durante a isometria, principalmente em situações em que o SNA e a autorregulação cerebral não reagem de forma imediata e/ou adequada ao estresse (ANDRADE et al., 2021), posto que o *feedback* neural é dependente de fatores como sexo, idade e morbidades (SRINIVASAN; SUCHARITA; VAZ, 2002; VITA et al., 1986).

A atividade do SNA pode ser mensurada através de análise das variações entre os intervalos de cada batimento cardíaco (variabilidade da frequência cardíaca - VFC) sendo utilizada largamente na área clínica e científica (ACHARYA et al., 2006; SHAFFER; GINSBERG, 2017) e pode fornecer informações objetivas sobre o efeito da PIC no funcionamento desse sistema (HU et al., 2007). Porém a mensuração da CIC não invasiva em situações extra-hospitalar ainda é pouco estudada.

Nessa perspectiva, dado a escassez de pesquisas que envolvam VFC e a CIC em situações de estresse cardiovasculares, esse trabalho tem como objetivo comparar a modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana antes, durante e após o estresse cardiovascular induzido pela contração isométrica de preensão manual em adultos jovens e idosos.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal com amostra não probabilística por conveniência. Não foi realizado cálculo amostral. A amostra foi constituída por 320 indivíduos. Foram critérios de exclusão da amostra indivíduos com sequelas de doenças neurológicas, com limitação de amplitude de movimento do punho e cujo sinal da complacência intracraniana e/ou VFC estivesse inadequado (insuficiente) para análise. Portanto, após critérios de exclusão, 318 indivíduos foram analisados entre agosto de 2022 a maio de 2023.

Os jovens foram recrutados entre os estudantes da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia por meio de convites verbais e os idosos foram recrutados nos Centros de Referência de Assistência Social (CRAS) e cadastrados na Estratégia da Saúde da Família vinculados a prefeitura municipal de Jequié, local onde foram coletados os dados nessa população. Todos os participantes do estudo foram informados dos objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### Procedimento

Os voluntários receberam uma explicação do objetivo da pesquisa e como seria realizada a coleta dos dados pessoais. Após pelo menos, 5 minutos sentado iniciou-se a coleta dos sinais de VFC e da CIC.

A coleta foi realizada em ambiente climatizado e sem ruídos, a isometria de preensão manual foi executada por um minuto no braço dominante (o mais forte) com o voluntário sentado na cadeira, com os pés tocando o chão, braços mantidos ao lado do corpo, cotovelo em 90° e o antebraço em posição neutra. A posição sentada foi adotada pois favorece a drenagem cerebral para medida da CIC (RICKLI et al., 2021) e facilitar a execução da contração isométrica.

Os registros das variáveis ocorreram em 11 minutos ininterruptos, sendo estes divididos para o processamento dos dados em: 5 minutos de repouso + 1 minutos de contração isométrica de preensão manual + 5 minutos de repouso em recuperação (figura 1). No momento da contração, o voluntário recebeu estímulo verbal da equipe executora para manter o máximo de força possível durante todo minuto, evitando movimentos da cabeça e músculos da face para não interferir no sinal da CIC.

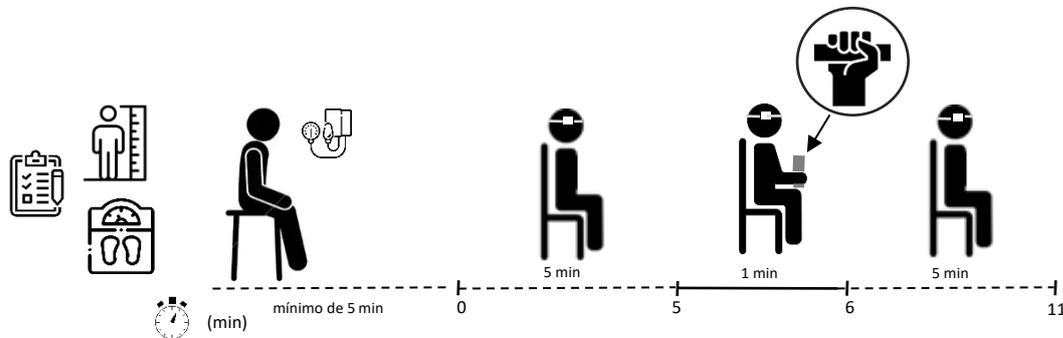


Figura 1: Esboço do protocolo da pesquisa. Min = minuto

#### *Variáveis do estudo:*

##### *Modulação autonômica*

Para as variáveis modulação autonômica foram registrados a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através do monitor de frequência cardíaca (Polar® RS800cx) e fita elástica ajustada no peitoral conforme utilizado por Kliszczewicz et al. (2015) (KLISZCZEWICZ et al., 2015). Os Intervalos RR sucessivos foram registrados durante 11 minutos, pré-processados, filtrados e divididos em 3 partes (antes, durante e após a contração isométrica).

Para o processamento dos intervalos RR foi utilizado um procedimento de suavização (frequência de corte 0,035Hz) na intenção de remover componentes perturbadores de tendência de linha de base, conforme usado e sugerido por Silva et al. (2017) (SILVA-E-OLIVEIRA et al., 2017). A partir de então, os dados foram processados no software *Pybios* (SILVA; FAZAN JR; MARIN-NETO, 2020) para realização da Análise simbólica (AS). Esse método foi descrito por Porta et al. (2001) (PORTA et al., 2001) e consiste resumidamente na transformação de uma série temporal de intervalos RR em padrões (KHANDOKER et al., 2021).

O método não linear de AS foi utilizado nesse estudo para avaliar a resposta autonômica pois, de acordo com Voss et al (2009) (VOSS et al., 2009), a escolha do

método de análise é tão importante quanto o resultado dela. Portanto, em situações com gravações de curta duração, isto é, menos do que 256 intervalos RR, como durante a isometria utilizado nesse estudo (60 segundos), o método de AS é mais adequado e confiável (KHANDOKER et al., 2021).

Na AS, quatro famílias de padrões são identificadas: padrões estáveis sem variação (0V); padrões com uma variação (1V); padrões com duas variações semelhantes (2LV) e padrões com duas variações diferentes (2UV). A análise dessas variações foi realizada e a modulação autonômica então foi interpretada a partir dos símbolos gerados em taxas de ocorrência (%), onde os padrões 0V reflete a modulação simpática, 1V reflete a modulação de ambos os ramos do SNA, 2LV tem predominância vagal e 2UV reflete apenas a modulação vagal (GASIOR et al., 2022; MAESTRI et al., 2007; PORTA et al., 2007). Nesse estudo utilizamos apenas os padrões 0V e 2UV do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático respectivamente para evitar viés de interação e interpretação.

#### *Complacência Intracraniana (CIC):*

A medida da complacência intracraniana foi mensurada através da relação P2/P1 capturada por sensor de tensão *strain gouge* (Brain4care®) não invasivo já validado (CABELLA et al., 2016; FRIGIERI et al., 2018). O aparelho foi acoplado na região têmporo-parietal esquerda posicionado cuidadosamente longe dos grandes vasos da região parietal para evitar a interferência da circulação periférica craniana no sinal do aparelho (FRIGIERI et al., 2018). Além disso, para melhor adaptação ao formato craniano de cada indivíduo, o aparelho possui bandas inelásticas de tamanhos variados e uma cremalheira de ajuste. Ao conectar ao voluntário, o sensor identifica a pressão ideal para capturar o sinal permitindo o início da coleta apenas quando a acoplagem na cabeça do indivíduo seja ideal.

Após posicionado no voluntário, o sensor detecta movimentações micrométricas e o software da brain4care® captura, filtra, amplifica e digitaliza o sinal fornecido em formato de três picos de onda. As ondas fornecem informações sobre a CIC que considera a capacidade do cérebro e da cavidade craniana de se adaptar a variações de volume e pressão do conteúdo intracraniano, por isso sua relação com os valores da PIC. A primeira onda P1 (onda de percussão) é resultante da transmissão da pressão arterial no plexo coroide para os ventrículos cerebrais, a

segunda onda P2 (onda de retorno) está relacionada à complacência intracraniana e a terceira onda P3 (onda dicrótica) tem equivalência como fechamento da válvula aórtica (SHULMAN et al., 1980). Portanto quanto maior a onda de retorno, maior será a relação P2/P1, maior a PIC e menor a CIC.

#### *Análise de dados*

A análise descritiva das características da população foi realizada a partir das frequências (relativas e absolutas), médias e erro padrão (tabela 1). A avaliação da distribuição de normalidade da variável dependente foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos dados antes, durante e após a contração isométrica foi utilizado o teste de Análise Fatorial de Variância - ANOVA *Three Way* (2x2x3) com teste *post Hoc de Bonferroni*. Para este teste os fatores de estudos foram divididos nos seguintes níveis: sexo (homem e mulher), Idade (jovem e idoso) e o momento (pré, isométrico e pós isometria).

Em todas as análises o nível de significância adotada foi de 5% e os dados foram analisados pelo software *Statistical package for the Social Sciences for windows* (IBM SPSS versão 21.0). Os gráficos foram plotados pelo software *Sigma plot for Windows* (versão 12) ((KORNBROT, 2000).

#### Aspectos éticos

Esta pesquisa foi apreciada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e a coleta dos dados foi aprovada 19 de setembro de 2021 sob número de parecer 4.984.272. A coleta ocorreu de agosto de 2022 a maio de 2023. Todos os participantes foram esclarecidos acerca do objetivo da pesquisa, riscos, benefícios e a forma de coleta dos dados através da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A todos os participantes foi dada a liberdade de deixar o estudo em qualquer momento e foi garantido o sigilo dos participantes.

## RESULTADO

A idade média dos 149 adultos jovens foi de 24 anos (DP±4,5), sendo 79 mulheres, enquanto que na população dos 169 idosos a idade média foi de 70,5 anos (DP±7,4) sendo 105 mulheres. Os valores médios das caracterizações estudo e

presença das principais comorbidades, categorizados por idade e sexos estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1:** Caracterização da amostra categorizada por sexo e idade. Dados paramétricos apresentados em média e erro padrão e as variáveis não paramétricas das comorbidades apresentadas em valores absolutos e relativos.

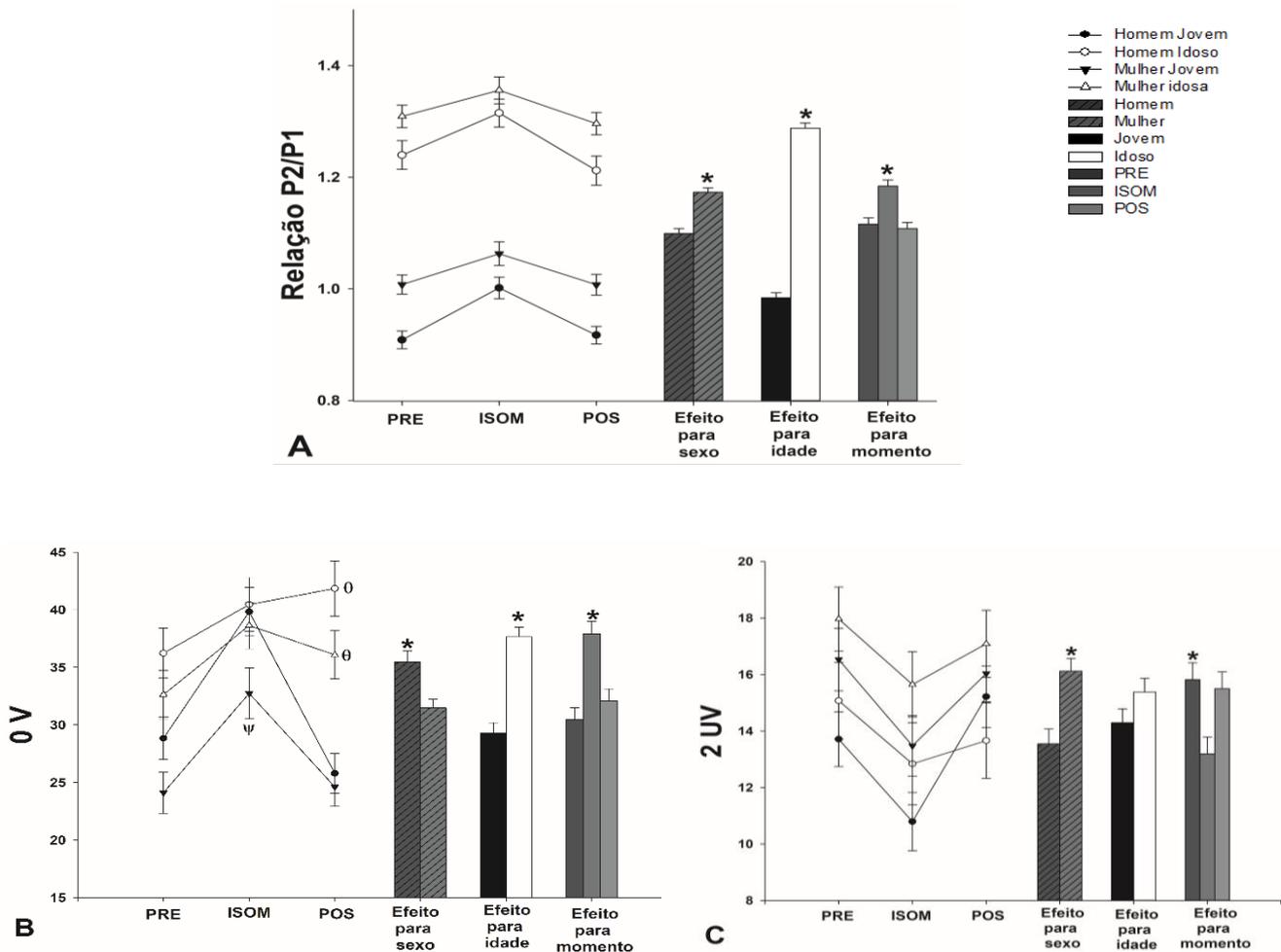
	Sexo	Idade (anos)	PP (mmHg)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	HA N (%)	Sedentário N (%)	DM N (%)
Jovem	Homem (n 70)	24.1±0.7	52.5±1.9	24.5±0.5	2(1.3%)	19(12.8%)	0(0%)
	Mulher (n 79)	23.9±0.7	43.5± 1.8	23.6±0.5	0 (0%)	30(20.1%)	0(0%)
Idoso	Homem (n 64)	72.1±0.8	61.2±2.0	24.2±0.6	37(21.9%)	50(29.8%)	12(7.1%)
	Mulher (n 105)	69.6±0.6	67.4±1.5	27.8±0.4	86(50.9%)	75(44.6%)	41(39%)

PP pressão de pulso, IMC índice de massa corporal, HA hipertensão arterial, DM diabetes melitos.

O valor médio da complacência intracraniana apresentou-se significativamente menor nas mulheres em comparação aos homens, ou seja, os valores médios da relação P2/P1 foram maiores nas mulheres independentemente da idade ( $F = 18.9$ ;  $p < 0.001$ ). No entanto, a população idosa, independente do sexo, apresentou a relação P2/P1 maior que 1 ( $F = 376.9$ ;  $p < 0.001$ ), indicando uma menor complacência intracraniana (Figura 2A).

Quanto a análise da VFC pelo método de AS, no nosso estudo houve uma diferença significativa na variável sexo, demonstrando que as mulheres apresentam maior atividade parassimpática (2UV) que os homens ( $F = 13.9$ ;  $p = 0.001$ ) e na variável idade, demonstrando que os idosos apresentam maior atividade simpática (0V) do que os jovens ( $F = 45.8$ ;  $p < 0.001$ ). Também foi possível observar interações significativa entre o momento e idade na variável 0V ( $F = 6.1$ ;  $p = 0.002$ ), indicando que o sistema simpático não age da mesma maneira antes e depois da contração isométrica nos idosos em relação aos jovens (Figura 2 B e C).

A figura 2 mostra a linha de tendência das variáveis P2/P1 (figura 2A), 0V (figura 2B) e 2UV (figura 2C) ao longo do momento (pré, isometria e pós) categorizadas por idade e por sexo. As barras verticais representam o efeito significativo das variáveis sexo, idade e momento.



**Figura 2:** Média e erro padrão dos parâmetros P2/P1, 0V e 2UV. Dados registrados antes (PRÉ), durante (ISOM) e após (POS) a contração isométrica de prensão manual. \* diferença estatística para o efeito,  $\theta$  interação entre o momento (isométrico diferente do pré e pós)  $\psi$  interação entre idade e sexo no momento da isometria.

## DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi comparar a modulação autonômica cardíaca e complacência intracraniana antes, durante e após o estresse cardiovascular induzido pela contração isométrica de prensão palmar em jovens e idosos. Os resultados demonstraram que a CIC e a VFC foram menores na população idosa, e quando

comparamos os sexos, as mulheres apresentaram menor valor da CIC e maior VFC comparada aos homens.

No nosso estudo, em todos os momentos (antes, durante e após a isometria de preensão manual) os idosos apresentaram um valor médio da relação P2/P1 maior que 1.26, o qual confere uma complacência intracraniana anormal já que, de acordo com a literatura, o valor de normalidade deve ser menor que 1 (um) (RICKLI et al., 2021). Segundo Brasil et al. (2021) (BRASIL et al., 2021), uma relação P2/P1 pode prever hipertensão intracraniana quando essa relação apresentar valor maior que 1.20 em pessoas com integridade craniana, porém, a população do seu estudo foi de 41 pacientes jovens dos quais 29 apresentavam algum dano craniano.

Estudos que investigam a relação P2/P1 na população idosa não foram encontrados para que haja uma conclusão sobre valores de normalidade, no entanto, foi possível observar uma diferença no padrão e no comportamento dessa relação antes, durante e após o estresse causado pela isometria de preensão manual entre os grupos aqui estudados.

Durante a isometria, a pressão intramuscular gerada pela contração muscular, inibi parcial ou totalmente o fluxo sanguíneo daquele grupo muscular de acordo a intensidade empregada (CARLSON et al., 2017). O metaborreflexo muscular (nervos quimicamente sensíveis localizados no parênquima muscular) por sua vez, são ativados e desencadeia respostas eferente que envolve um aumento na atividade simpática (BOUSHEL, 2010).

O estímulo simpático, por sua vez, reverbera efeitos sistêmicos promovendo vasoconstrição e evocando efeitos inotrópicos e cronotrópicos cardíacos para aumentar o débito cardíaco, aumentando a PA, redistribuindo o fluxo e volume sanguíneo de acordo ao estímulo imposto pelo exercício (BOUSHEL, 2010). Quando a ativação muscular é mais potente o SNA reage com uma reativação parassimpática na FC (FISHER et al., 2010). A isometria mantida por um minuto, nesse estudo, causou estresse cardiovascular suficiente para produzir um aumento na atividade simpática (0V) e uma discreta retirada vagal (2UV) (Figura 2 B e C).

Interessante notar que, nesse estudo, o sistema simpático (0V) não agiu da mesma maneira nos jovens e idosos, antes e após a contração isométrica. A atividade simpática aumentou durante a contração em toda população, porém nos idosos, o aumento da atividade em relação ao momento pré, perdurou mesmo após cessar a isometria, enquanto que os jovens tenderam a reduzir (Figura 2B). Já a atividade

parassimpática (2UV) que representa a atividade vagal, aumentou após a contração isométrica em comparação ao momento da isometria, porém foi menos proeminente nos idosos. Essa diferença pode ser explicada nos achados de Baumert et (2015) e Kabir et al (2011) quando relatam uma menor eficiência e desconexão do controle cardiovascular dos idosos em comparação com jovens (BAUMERT; JAVORKA; KABIR, 2015; KABIR; ABBOTT; BAUMERT, 2011).

Esses achados nos levam presumir que há uma mudança no equilíbrio neurocardíaco na população idosa após o estresse cardiovascular. Estudos apontam que parâmetros lineares e não lineares de VFC são alterados durante o envelhecimento convergindo para um predomínio da modulação simpática (BAUMERT; JAVORKA; KABIR, 2015; CALDERÓN-JUÁREZ et al., 2023). Esse motivo pode explicar, em parte, as razões das prevalências de eventos cardiovasculares em indivíduos idosos, independentemente de condições mórbidas concomitantes (BOETTGER et al., 2010).

É importante salientar que nessa amostra, a maioria dos idosos eram hipertensos e fazia o uso de medicamentos, situação não encontrada nos jovens (tabela 1). O uso de fármacos como betabloqueadores e bloqueador do canal de cálcio, que estão indicados no tratamento da hipertensão, podem atenuar a resposta da FC durante o esforço (CARVALHO et al., 2020) podendo essa resposta ser extrapolada para os valores da P2/P1, já que as alterações do volume sanguíneo produzidas pelo batimento cardíaco são a fonte das formas de onda observadas nos métodos de monitoramento da CIC (DIXON et al., 2023).

Como a dinâmica do conteúdo intracraniano não é totalmente compressível, seria lógico inferir que um aumento na atividade simpática, durante a isometria, levasse a um aumento da PIC, um efeito que deve ser amortecido por outros fatores como a CIC (SCHMIDT et al., 2005; UNNERBÄCK; OTTESEN; REINSTRUP, 2018). Se houver uma inércia neste sistema de amortecimento, o influxo sanguíneo gerado pelos reflexos inotrópicos e cronotrópicos podem causar uma pequena, mas rápida alteração no volume intracraniano, portanto, na PIC, uma vez que os mecanismos compensatórios são acionados com um pequeno atraso (UNNERBÄCK; OTTESEN; REINSTRUP, 2018).

Nesse estudo, após a contração isométrica, observamos uma redução na relação P2/P1 apenas nos idosos, demonstrando um possível atraso (*delay*) no balanço simpato-vagal nessa população, já que o envelhecimento, associado à

redução na VFC, pode refletir na lentidão da resposta da atividade autonômica a estímulos externos (REARDON; MALIK, 1996; SRINIVASAN; SUCHARITA; VAZ, 2002) refletindo assim nos valores da CIC. Já na população jovem, a relação P2/P1 apresentou um retorno aos valores de repouso após a contração isométrica, presumindo uma rápida compensação do SNA para imediata manutenção da homeostase cerebrovascular na população jovem.

Em relação ao sexo, homens e mulheres apresentaram diferenças significativamente nos valores da CIC e na VFC. Segundo Voss (VOSS ET AL., 2015), as mulheres, quando analisamos a VFC, são menos previsíveis e mais complexas. Alguns estudos indicaram que os hormônios sexuais femininos influenciam a modulação autonômica (MOODITHAYA & AVADHANY, 2012; VOSS ET AL., 2015; YUKISHITA ET AL., 2010). Além disso, as mulheres apresentam maior fluxo sanguíneo cerebral total e menor resistência cerebrovascular apesar de um menor volume total de tecido cerebral justificando, em parte, valores menores de CIC em comparação com os homens (TARUMI et al., 2014; XING et al., 2016).

Portanto, não apenas os fatores neurais e hemodinâmicos, mas também os hormônios possivelmente contribuem para as diferenças relacionadas à idade e ao sexo na sensibilidade barorreflexa, atividade do SNA e relação P2/P1.

## CONCLUSÃO

Concluimos que a complacência intracraniana, mensurada através da medida da relação P2/P1 e a VFC foi menor nos idosos, independente do sexo, não descartando a possibilidade do uso de anti-hipertensivos pela maioria dos idosos possa atenuar a resposta da relação P2/P1. Quando comparamos os sexos, as mulheres apresentam menor CIC e maior VFC comparada aos homens, independentemente da idade. Também foi possível observar que o SNA não reage da mesma maneira após a contração isométrica entre os adultos jovens e idosos, sendo que o aumento da atividade simpática perdura apenas na população idosa após cessar a contração isométrica.

## LIMITAÇÕES

Embora se reconheça que são necessárias mais pesquisas, que determinam os valores de normalidade da relação P2/P1 em populações com diferentes faixas etárias e diferentes estados de saúde, os resultados do estudo atual indicam diferença do comportamento da complacência intracraniana entre idade e sexo. Deve ser destacado que o “padrão ouro” da avaliação da pressão intracraniana (ou seja, método invasivo) não foi usado para avaliar a medida da complacência intracraniana.

Pesquisas futuras devem procurar determinar: (i) qual o valor de normalidade da P2/P1 na população idosa, (ii) valores de corte para um aumento seguro da complacência intracraniana e associação com desfechos de morbidade com estudos longitudinais, (iii) e a interferência mais apurada do uso de fármacos vasoativos (hipotensores) na relação P2/P1.

## REFERÊNCIAS

- ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: A review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, dez. 2006.
- ANDRADE, D. C. et al. Heart rate and cardiac autonomic responses to concomitant deep breathing, hand grip exercise, and circulatory occlusion in healthy young adult men and women. **Biological Research**, v. 54, n. 1, 1 dez. 2021.
- BAFFOUR-AWUAH, B. et al. An evidence-based guide to the efficacy and safety of isometric resistance training in hypertension and clinical implications. **Clinical Hypertension**, v. 29, n. 9, 2023.
- BAUMERT, M.; JAVORKA, M.; KABIR, M. Joint symbolic dynamics for the assessment of cardiovascular and cardiorespiratory interactions. **Philosophical Transactions royal society**, 2015.
- BOETTGER, M. K. et al. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 15, n. 2, p. 165–174, abr. 2010.
- BOUSHEL, R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. **Acta Physiologica**, v. 199, n. 4, p. 367–383, 2010.
- BRASIL, S. et al. A novel noninvasive technique for intracranial pressure waveform monitoring in critical care. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 12, 1 dez. 2021.
- CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.

- CALDERÓN-JUÁREZ, M. et al. Revisiting nonlinearity of heart rate variability in healthy aging. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 13185, 1 dez. 2023.
- CARLSON, D. J. et al. Isometric Exercise Training for Blood Pressure Management: A Systematic Review and Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 3, p. 327–334, 1 mar. 2014.
- CARLSON, D. J. et al. Rate Pressure Product Responses During An Acute Session Of Isometric Resistance Training: A Randomized Trial. **Journal of Hypertension and Cardiology**, v. 2, n. 3, p. 1–11, 9 fev. 2017.
- CARVALHO, T. DE et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 943–987, 2020.
- DEMIROVIC, D.; RATTAN, S. I. S. Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormesis. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 1, p. 94–98, jan. 2013.
- DIXON, B. et al. Assessment of a Non-Invasive Brain Pulse Monitor to Measure Intra-Cranial Pressure Following Acute Brain Injury. **Medical Devices**, v. 16, p. 15–26, 2023.
- SILVA, L. E. V.; FAZAN JR, R.; MARIN-NETO, J. A. PyBioS: A freeware computer software for analysis of cardiovascular signals. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 197, p. 105718, 2020.
- FARAH, B. Q. et al. Effects of isometric handgrip training on cardiac autonomic profile: A systematic review and meta-analysis study. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 40, n. 3, p. 141–147, 2020.
- FISHER, J. P. et al. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. **Journal of Physiology**, v. 588, n. 7, p. 1117–1127, abr. 2010.
- FRIGIERI, G. et al. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplement**, v. 126, p. 107–110, ago. 2018.
- GASIOR, J. S. et al. Reliability of Symbolic Analysis of Heart Rate Variability and Its Changes During Sympathetic Stimulation in Elite Modern Pentathlon Athletes: A Pilot Study. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 1–15, 2022.
- HU, X. et al. Characterization of Interdependency Between Intracranial Pressure and Heart Variability Signals: A Causal Spectral Measure and a Generalized Synchronization Measure. **Trans Biomed Eng**, v. 54, n. 8, p. 1407–1417, ago. 2007.
- JIN, Y. Z.; YAN, S.; YUAN, W. X. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 57, n. 1–2, p. 154–160, 1 jan. 2017.
- KABIR, M. M.; ABBOTT, D.; BAUMERT, M. Influence of age on cardio-respiratory interaction assessed by joint symbolic dynamics. **Institute of Electrical and Eletronics Engineers**, p. 41–45, 2011.
- KHANDOKER, A. H. et al. Symbolic Analysis of the Heart Rate Variability During the Plateau Phase Following Maximal Sprint Exercise. **Front. Physiol**, v. 12, p. 632883, 2021.
- KLISZCZEWICZ, B. et al. Autonomic Responses to an Acute Bout of High- Intensity Body Weight Resistance Exercise vs. Treadmill Running. **Journal of Strength and conditioning research**, v. 30, n. 4, p. 1050–1058, 2015.

- KORNBROT, D. Statistical software for microcomputers: SigmaPlot 2000 and SigmaStat2. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 53, n. 2, p. 335–337, nov. 2000.
- MAESTRI, R. et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are these measurements reliable? **Physiol. Meas.**, v. 28, 2007.
- MILLAR, P. J. et al. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 23, n. 5, p. 620–626, 2013.
- MOODITHAYA, S.; AVADHANY, S. T. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. **Journal of Aging Research**, v. 2012, 2012.
- PANERAI, R. B. et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A CARNet white paper 2022 update. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 43, n. 1, p. 3–25, 2023.
- PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.
- PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 702–708, 2007.
- REARDON, M.; MALIK, M. Changes in Heart Rate Variability with Age. **PACE**, v. 19, p. 1863–1866, 1996.
- RICKLI, C. et al. Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). **PLoS ONE**, v. 16, n. 7, p. 1–11, 22 jul. 2021.
- SAITO, M. et al. Responses in muscle sympathetic nerve activity to sustained hand-grips of different tensions in humans. **European Journal of Applied Physiology and Occupational**, v. 55, p. 493–498, 1986.
- SCHMIDT, E. A. et al. Intracranial baroreflex yielding an early cushing response in human. **Acta neurochirurgica. Supplement**, v. 95, n. 95, p. 253–256, 2005.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 258, 28 set. 2017.
- SHULMAN, K. et al. Intracranial Pressure. Em: **Springer-Verlag**. Springer-Verlag ed. Berlin Heidelberg: 1980, 1980.
- SILVA-E-OLIVEIRA, J. et al. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. **Einstein**, v. 15, n. 2, p. 141–147, 2017.
- SRINIVASAN, K.; SUCHARITA, S.; VAZ, M. Effect of standing on short term heart rate variability across age. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 22, n. 6, p. 404–408, 2002.
- STEWART, J. M. et al. Changes in regional blood volume and blood flow during static handgrip. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 292, n. 1, jan. 2007.
- TARUMI, T. et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 971–978, 2014.

- TARUMI, T. et al. Brain blood and cerebrospinal fluid flow dynamics during rhythmic handgrip exercise in young healthy men and women. **Journal of Physiology**, v. 599, n. 6, p. 1799–1813, 1 mar. 2021.
- UNNERBÄCK, M.; OTTESEN, J. T.; REINSTRUP, P. ICP curve morphology and intracranial flow-volume changes: a simultaneous ICP and cine phase contrast MRI study in humans. **Acta Neurochirurgica**, v. 160, p. 219–224, 2018.
- VITA, G. et al. Cardiovascular Reflex Tests Assessment of Age-Adjusted Normal Range. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 75, p. 263–274, 1986.
- VOSS, A. et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. **Philosophical Transactions of the royal society**, v. 367, p. 277–296, 31 ago. 2009.
- VOSS, A. et al. Short-term heart rate variability - Influence of gender and age in healthy subjects. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, 30 mar. 2015a.
- XING, C.-Y. et al. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 37, n. 8, p. 2848–2856, 2016.
- YUKISHITA, T. et al. Age and Sex-Dependent Alterations in Heart Rate Variability: Profiling the Characteristics of Men and Women in Their 30s. **Anti-Aging Medicine**, v. 7, n. 8, p. 94–100, 2010.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exercício isométrico de preensão manual representa um estímulo simpato-excitatório agudo que pode ser comparável a carregar um objeto por um longo período de tempo (PEARSON et al., 2022) ou com uma atividade prescrita por profissionais de saúde, como fisioterapeuta, considerada de magnitude leve, como aplicado a beira leito em pacientes hospitalizados. Como esses tipos de atividades são realizados cotidianamente, seja em atividades diárias ou estratégias de tratamento, entender as repercussões cardiovascular e cerebrovascular pode ser importante para evitar efeitos danoso ao cérebro.

Nessa tese podemos concluir que a medida não invasiva da complacência intracraniana pode fornecer informações confiáveis do comportamento vascular cerebral em situações de repouso e durante contração isométrica de preensão manual. Ademais, a medida não invasiva da complacência intracraniana demonstrou se interrelacionar com a medida da PP, um indicador de complacência vascular sistêmica, conforme análise de componentes principais.

A resposta de biomarcadores cardiovasculares sistêmicos, neurais e a complacência intracraniana a um estresse induzido por contração isométrica de preensão manual são influenciadas por variáveis como idade e sexo. A complacência intracraniana e a variabilidade da frequência cardíaca são menores nos idosos, independente do sexo, não descartando a possibilidade do uso de anti-hipertensivos pela maioria dos idosos possa atenuar a resposta da relação P2/P1, as mulheres apresentam menor complacência intracraniana e maior variabilidade da frequência cardíaca comparada aos homens, independentemente da idade. Também foi possível observar que o SNA não reage da mesma maneira após a contração isométrica entre os jovens e idosos, sendo que o aumento da atividade simpática perdura apenas na população idosa após cessar a contração isométrica.

## REFERÊNCIAS

- ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: A review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, dez. 2006.
- AINSLIE, P. N.; DUFFIN, J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 296, p. 1473–1495, 2009.
- ARAKAKI, X. et al. The connection between heart rate variability (HRV), neurological health, and cognition: A literature review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1–10, 1 mar. 2023.
- BAFFOUR-AWUAH, B. et al. An evidence-based guide to the efficacy and safety of isometric resistance training in hypertension and clinical implications. **Clinical Hypertension**, v. 29, n. 9, 2023.
- BARROSO, W. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BERGMANN SVERRISDÓTTIR, Y. et al. Intracranial Pressure Is a Determinant of Sympathetic Activity. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 11, p. 11, 2018.
- BRASIL, S. et al. A novel noninvasive technique for intracranial pressure waveform monitoring in critical care. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 12, 1 dez. 2021.
- BRASSARD, P. et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. **Physiological Report**, v. 9, n. 14982, p. 1–11, jun. 2021.
- BURMA, J. S. et al. Dynamic cerebral autoregulation across the cardiac cycle during 8 hr of recovery from acute exercise. **Physiological Reports**, v. 8, n. 5, 1 mar. 2020.
- CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.
- CANAC, N. et al. Review: Pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, n. 1, 23 jun. 2020.
- CAPOCCIA, MASSIMO. Development and Characterization of the Arterial Windkessel and Its Role During Left Ventricular Assist Device Assistance. **Artificial Organs**, n. 8, p. 39, 2015.
- CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal Neurosurg**, v. 59, p. 817–821, nov. 1983.
- CARLSON, D. J. et al. Isometric Exercise Training for Blood Pressure Management: A Systematic Review and Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 3, p. 327–334, 1 mar. 2014.
- CHAN, G. S. H. et al. Contribution of arterial Windkessel in low-frequency cerebral hemodynamics during transient changes in blood pressure. **J Appl Physiol**, v. 110, p. 917–925, 2011.
- COLEMAN, A. et al. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric bloodpressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. **Devices and Technology**, v. 10, n. 3, p. 165–168, 2005.

- COLLINS, O. et al. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 10, p. 2324–2333, 1 out. 2012.
- COSTA, M.; GOLDBERGER, A. L.; PENG, C. K. Multiscale entropy analysis of biological signals. **Physical Review E**, v. 71, n. 2, fev. 2005.
- COSTA, M.; HEALEY, J. A. Multiscale Entropy Analysis of Complex Heart Rate Dynamics: Discrimination of Age and Heart Failure Effects. **Computers in Cardiology**, v. 30, p. 705–708, 2003.
- CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 813–821, 2004.
- DE MORAES, F. M. et al. Waveform Morphology as a Surrogate for ICP Monitoring: A Comparison Between an Invasive and a Noninvasive Method. **Neurocritical Care**, v. 37, n. 1, p. 219–227, 1 ago. 2022.
- DEMIROVIC, D.; RATTAN, S. I. S. Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormesis. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 1, p. 94–98, jan. 2013.
- DHAESE, T. M. et al. Non-invasive intracranial pressure monitoring in idiopathic intracranial hypertension and lumbar puncture in pediatric patient: Case report. **Surgical Neurology International**, v. 12, 2021.
- DIXON, B. et al. Assessment of a Non-Invasive Brain Pulse Monitor to Measure Intra-Cranial Pressure Following Acute Brain Injury. **Medical Devices**, v. 16, p. 15–26, 2023.
- DONNELLY, J. et al. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–17, 5 maio 2016.
- ECKMANN, J.-P.; RUELLE, D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. **Rev Modern Phys**, v. 57, n. 3, p. 617–656, 1985.
- EGNOR, M. et al. The cerebral Windkessel and its relevance to hydrocephalus: the notch filter model of cerebral blood flow. **Cerebrospinal Fluid Research**, v. 3, n. S1, dez. 2006.
- EVENSEN, K. B.; EIDE, P. K. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, n. 1, 6 maio 2020.
- FARAH, B. Q. Heart rate variability as an indicator of cardiovascular risk in young individuals. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 1, p. 59–60, 1 jul. 2020.
- FEDRIGA, M. et al. Autonomic Nervous System Activity during Refractory Rise in Intracranial Pressure. **Journal of neurotrauma**, v. 38, p. 1662–1669, 2021.
- FERNANDES, M. V. et al. Intracranial Pressure during the Development of Renovascular Hypertension. **Hypertension**, p. 1311–1322, 2021.
- FILHO, J. F. L. et al. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: Inquérito populacional domiciliar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 37, n. 4, p. 152–158, 22 jun. 2015.
- FINKELMEYER, A. et al. Intracranial compliance is associated with symptoms of orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. **Plos One**, v. 13, n. 7, p. 1–12, 3 jul. 2018.
- FRANK, O. The Basic Shape of the Arterial Pulse. **Institute of physiology in Munich**, p. 255–277, 1899.

- FRIGIERI, G. et al. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplement**, v. 126, p. 107–110, ago. 2018.
- GASIOR, J. S. et al. Reliability of Symbolic Analysis of Heart Rate Variability and Its Changes During Sympathetic Stimulation in Elite Modern Pentathlon Athletes: A Pilot Study. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 1–15, 2022.
- GITLER, A. et al. Clinical Medicine Neuromodulation Applied to Diseases: The Case of HRV Biofeedback. **J. Clin. Med**, 2022.
- GRÄSSLER, B. et al. Is there a link between heart rate variability and cognitive decline? A cross-sectional study on patients with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 1, p. 9–18, 1 jan. 2023.
- GREENACRE, M. et al. Principal Component Analysis. **Nature Reviews Methods Primers**, jan. 2023.
- GUILD, S. J. et al. Intracranial pressure influences the level of sympathetic tone. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 315, n. 5, p. R1049–R1053, 27 nov. 2018.
- HAMMER, O.; HARPER, D. A. T.; RYAN, P. D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. **Palaeontologia Electronica**, v. 4, n. 1, 2001.
- HOMAN, T. D.; BORDES, S. J.; CICHOWSKI, E. Physiology, Pulse Pressure. **StatPearls**, 12 jul. 2022.
- HOOGHIEMSTRA, A. M. et al. The Missing Link in the Pathophysiology of Vascular Cognitive Impairment: Design of the Heart-Brain Study E X T R A. **Cerebrovasc Dis Extra**, v. 7, p. 140–152, 2017.
- HU, X. et al. Characterization of Interdependency Between Intracranial Pressure and Heart Variability Signals: A Causal Spectral Measure and a Generalized Synchronization Measure. **Trans Biomed Eng**, v. 54, n. 8, p. 1407–1417, ago. 2007.
- JHA, A. K. et al. Nuclear Medicine and Artificial Intelligence: Best Practices for Evaluation (the RELAINCE Guidelines). **Journal of Nuclear Medicine**, v. 63, n. 9, p. 1288, 1 set. 2022.
- JIN, Y. Z.; YAN, S.; YUAN, W. X. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 57, n. 1–2, p. 154–160, 1 jan. 2017.
- KATTOOR, A. J. et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 19, n. 11, p. 1–11, 1 nov. 2017.
- KAZIMIERSKA, A. et al. Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. **Acta Neurochirurgica**, v. 163, n. 7, p. 1979, 1 jul. 2021.
- KERMORGANT, M. et al. How does head position induced intracranial pressure changes impact sympathetic activity and cerebral blood flow? **Autonomic Neuroscience: Basic and clinical**, v. 243, 21 set. 2022.
- KHANDOKER, A. H. et al. Symbolic Analysis of the Heart Rate Variability During the Plateau Phase Following Maximal Sprint Exercise. **Front. Physiol**, v. 12, p. 632883, 2021.
- KLISZCZEWICZ, B. et al. Autonomic Responses to an Acute Bout of High- Intensity Body Weight Resistance Exercise vs. Treadmill Running. **Journal of Strength and conditioning research**, v. 30, n. 4, p. 1050–1058, 2015.

- KOO, T. K.; LI, M. Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. **Journal of Chiropractic Medicine**, v. 15, n. 2, p. 155–163, 1 jun. 2016.
- KORNBROT, D. Statistical software for microcomputers: SigmaPlot 2000 and SigmaStat2. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 53, n. 2, p. 335–337, nov. 2000.
- KRAUSE, D. N.; DUCKLES, S. P.; PELLIGRINO, D. A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 4, p. 1252–1261, 2006.
- LAKE, S. L. et al. Aerobic exercise training in older men and women—Cerebrovascular responses to submaximal exercise: Results from the Brain in Motion study. **Physiological Reports**, v. 10, n. 4, 25 fev. 2022.
- LEFFERTS, W. K. et al. Age, sex, and the vascular contributors to cerebral pulsatility and pulsatile damping. **Journal of Applied Physiology**, v. 129, n. 5, p. 1092–1101, 1 nov. 2020.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet Commissions**, v. 396, p. 413–459, 2020.
- LONDON, G. M. et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. **Hypertension**, v. 26, n. 3, p. 514–519, 1995.
- MAESTRI, R. et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are these measurements reliable? **Physiol. Meas.**, v. 28, 2007.
- MALIK, M.; CHAIRMAN, M. 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. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.
- MASCARENHAS, S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica Supplementum**, v. 114, p. 117–119, 2012.
- MCEWEN, B. S.; WINGFIELD, J. C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. **Hormones and Behavior**, v. 43, n. 1, p. 2–15, 1 jan. 2003.
- MLADENKA, P. et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, p. 1332–1403, 2018.
- NAG, D. S. et al. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. **World Journal of Clinical Cases**, v. 7, n. 13, p. 1535–1553, 1 jul. 2019.
- NUCCI, C. G. et al. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochir**, v. 158, p. 581–588, 2016.
- NUNES RABELO, N. et al. The Noninvasive Intracranial Pressure in Patients with Intracranial Hypertension. **Clinics in Surgery**, v. 6, 29 abr. 2021.
- OCAMOTO, G. N. et al. Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. **REVIEW**, v. 12, p. 1–10, 2021.
- OGOHO, S. et al. Autonomic Neural Control of the Cerebral Vasculature Acute Hypotension. **Stroke**, p. 1979–1987, jul. 2008.
- OGOHO, S.; AINSLIE, P. N. Regulatory Mechanisms of Cerebral Blood Flow During Exercise: New Concepts. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 37, n. 3, p. 123–129, jul. 2009.

- OKADA, M.; OKADA, K.; FUJII, K. Influence of polypharmacy on heart rate variability in older adults at the Hiroshima Atomic Bomb Survivors Recuperation Research Center, Japan. **Plos One**, v. 12, p. 1–12, 2018.
- OLIVEIRA, A. DE et al. Regular physical exercise improves cardiac autonomic and muscle vasodilatory responses to isometric exercise in healthy elderly. **Clinical Interventions in Aging**, p. 1021–1028, 2017.
- PANERAI, R. B. et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A CARNet white paper 2022 update. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 43, n. 1, p. 3–25, 2023.
- PARASHAR, R. et al. Age-related changes in autonomic functions. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 3, p. CC11–CC15, 1 mar. 2016.
- PEARSON, A. G. et al. Sympathoexcitatory Responses to Isometric Handgrip Exercise Are Associated with White Matter Hyperintensities in Middle-Aged and Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, 11 jul. 2022.
- PERRY, B. G.; LUCAS, S. J. E. The Acute Cardiorespiratory and Cerebrovascular Response to Resistance Exercise. **Sports Medicine - Open**, v. 7, n. 1, 2021.
- PERSEGUINI, N. M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 1, p. 29–37, 2011.
- PLAVNIK, F. L.; ZANELLA, M. T. Estudo de Validação do Monitor Automático Omron ModeloHEM-608 Comparado com o Método Convencional de Medição de Pressão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 77, n. 6, p. 532–536, 2001.
- PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.
- PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 702–708, 2007.
- QIU, C.; FRATIGLIONI, L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 5, p. 267–277, 28 maio 2015.
- QUINTANA, D. S. et al. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. **Frontiers in psychology**, v. 5, n. 805, p. 1–9, jul. 2014.
- REARDON, M.; MALIK, M. Changes in Heart Rate Variability with Age. **PACE**, v. 19, p. 1863–1866, 1996.
- RICHMAN, J. S.; RANDALL MOORMAN, J. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 278, p. 2039–2049, 2000.
- RICKLI, C. et al. Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). **PLoS ONE**, v. 16, n. 7, p. 1–11, 22 jul. 2021.
- ROBERTSON, A. D.; PAPADHIMA, I.; EDGELL, H. Sex differences in the autonomic and cerebrovascular responses to upright tilt. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 229, 1 dez. 2020.

- ROJAS, S. S. O. et al. The use of a noninvasive intracranial pressure monitoring method in the intensive care unit to improve neuroprotection in postoperative cardiac surgery patients after extracorporeal circulation. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 3, p. 469–476, 2021.
- ROMERO, S. A.; MINSON, C. T.; HALLIWILL, X. R. The cardiovascular system after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 4, p. 925–932, 2017.
- ROSSI, A. et al. Heart–brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters. **European Heart Journal**, v. 43, p. 3971–3980, 14 out. 2022.
- SAGAWA, K.; LIE, R. K.; SCHAEFER, J. Translation of Otto frank’s paper “Die Grundform des arteriellen Pulses” zeitschrift für biologie 37: 483–526 (1899). **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 22, n. 3, p. 253–254, 1 mar. 1990.
- SALEM, K. BEN; ABDELAZIZ, A. BEN; MAGHRÉBIN, R. Analyse en Composantes Principales. **LA TUNISIE MEDICALE**, v. 99, n. 4, p. 383–389, mar. 2021.
- SCHMIDT, E. A. et al. Intracranial pressure is a determinant of sympathetic activity. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. FEB, 8 fev. 2018.
- SCHUTTE, A. E.; KOLLIAS, A.; STERGIU, G. S. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. **Nature Reviews**, v. 19, n. 10, p. 643–654, 1 out. 2022.
- SEILER, S.; HAUGEN, O.; KUFFEL, E. Autonomic Recovery after Exercise in Trained. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, n. October, p. 1366–1373, 2007.
- SETHURAMAN, M. et al. Electrocardiographic changes in patients with raised intracranial pressure from supratentorial brain tumors. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 14, p. 55–61, 27 jan. 2023.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 258, 28 set. 2017.
- SHULMAN, K. et al. Intracranial Pressure. Em: **Springer-Verlag**. Springer-Verlag ed. Berlin Heidelberg: 1980, 1980.
- SILVA, L. E. V.; FAZAN JR, R.; MARIN-NETO, J. A. PyBioS: A freeware computer software for analysis of cardiovascular signals. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 197, p. 105718, 2020.
- SILVA-E-OLIVEIRA, J. et al. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. **Einstein**, v. 15, n. 2, p. 141–147, 2017.
- SLOAN, R. P. et al. Cardiac autonomic control and the effects of age, race and sex: the CARDIA study. **Auton Neurosci**, v. 139, n. 1–2, p. 78–85, maio 2008.
- SMITH, K. J.; AINSLIE, P. N. Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 11, p. 1356–1371, 2017.
- SOUZA, H. C. D. et al. Heart Rate Variability and Cardiovascular Fitness: What We Know so Far. **Vascular health and risk management**, v. 17, p. 701–711, 2021.
- SRINIVASAN, K.; SUCHARITA, S.; VAZ, M. Effect of standing on short term heart rate variability across age. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 22, n. 6, p. 404–408, 2002.
- STEFFEN, P. R.; HEDGES, D.; MATHESON, R. The Brain Is Adaptive Not Triune: How the Brain Responds to Threat, Challenge, and Change. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 1 abr. 2022.

- STERLING, P.; EYER, J. Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. Em: **Handbook of life stress, cognition and health**. Philadelphia: [1988]. p. 629–649.
- SZEWCZYKOWSKI, J. et al. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system A practical application in neurosurgery. **J. Neurosurg**, v. 47, p. 19–26, 1977.
- TARUMI, T. et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 971–978, 2014.
- TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV – Heart rate variability. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2013.
- TIAN, Y. et al. Implication of heart rate variability on cerebral small vessel disease: A potential therapeutic target. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 29, n. 5, p. 1379, 1 maio 2023.
- TIWARI, R. et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. **Current Cardiology Reviews**, v. 17, n. 5, 2021.
- TYMKO, M. M. et al. Changes in cardiac autonomic activity during intracranial pressure plateau waves in patients with traumatic brain injury. **Clinical Autonomic Research**, v. 29, p. 123–126, 2019.
- VAILLANCOURT, D. E.; NEWELL, K. M. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. **Neurobiology of Aging**, v. 23, n. 1, p. 1–11, 2002.
- VAN DE VOSSE, F. N.; STERGIOPULOS, N. Pulse wave propagation in the arterial tree. **Annual Review of Fluid Mechanics**, v. 43, p. 467–499, 21 jan. 2011.
- VITA, G. et al. Cardiovascular Reflex Tests Assessment of Age-Adjusted Normal Range. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 75, p. 263–274, 1986.
- VOSS, A. et al. Comparison of nonlinear methods symbolic dynamics, detrended fluctuation, and Poincaré plot analysis in risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. **American Institute of Physics**, v. 015120, n. 17, 2007.
- VOSS, A. et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. **Philosophical Transactions of the royal society**, v. 367, p. 277–296, 31 ago. 2009.
- VOSS, A. et al. Short-term heart rate variability - Influence of gender and age in healthy subjects. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, 30 mar. 2015.
- WEIR, J. P. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 19, n. 1, p. 231–240, 2005.
- WEN, F.; LIU, Y.; WANG, H. Clinical Evaluation Tool for Vascular Health–Endothelial Function and Cardiovascular Disease Management. **Cells**, v. 11, p. 1–18, 1 nov. 2022.
- WESTERHOF, N.; LANKHAAR, J. W.; WESTERHOF, B. E. The arterial windkessel. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 47, n. 2, p. 131–141, 2009.
- WHELTON, P. K. Evolution of blood pressure clinical practice guidelines: a personal perspective. **Can J Cardiol**, v. 35, n. 5, p. 570–581, 2019.
- WILKINSON, H. A.; SCHUMAN, N.; RUGGIERO, J. Nonvolumetric methods of detecting impaired intracranial compliance or reactivity: Pulse width and wave form analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 50, n. 6, p. 758–767, 1 jun. 1979.

WOLD, S.; ESBENSEN, K.; GELADI, P. Principal Component Analysis. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 2, p. 37–52, 1987.

YEH, C. H. et al. Effects of age and sex on vasomotor activity and baroreflex sensitivity during the sleep–wake cycle. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

YUKISHITA, T. et al. Age and Sex-Dependent Alterations in Heart Rate Variability: Profiling the Characteristics of Men and Women in Their 30s. **Anti-Aging Medicine**, v. 7, n. 8, p. 94–100, 2010.

ZHU, M. et al. Heart Rate Variability Can Detect Blunt Traumatic Brain Injury Within the First Hour. **Cureus**, v. 14, n. 7, 12 jul. 2022.

ZIMMERMAN, B. et al. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. **Psychophysiology**, v. 58, n. 7, 1 jul. 2021.

## APÊNDICE

## Apêndice A - TCLE



Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB  
 Autorizada pelo Decreto Estadual nº 7344 de 27.05.98  
 Campus de Jequié

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## Resolução nº 466/12 do CNS

Prezado (a) Senhor (a), eu, Alinne Alves Oliveira, professora da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) estou realizando o projeto de pesquisa “Análise da variabilidade hemodinâmica e da pressão intracraniana mediante estresse cardiovascular em jovens e idosos” que tem como objetivo estudar as respostas hemodinâmicas e da pressão intracraniana mediante eventos estressores do sistema cardiovascular em jovens e idosos. Estou convidando o (a) senhor (a) a participar desse estudo, pois através deles, que ocorrem os avanços na Medicina, Reabilitação e Treinamento físico. No caso desse estudo, a sua participação promoverá benefícios indiretos (físico, intelectual) pois a partir das informações extraídas desse estudo serão esclarecidos mecanismos para possibilitar uso mais racional e intelectual dos mecanismos estressores como ocorre durante o exercício físico. Caso o senhor aceite participar desta pesquisa, que terá duração de 2 semanas, será necessário que o (a) senhor (a) realize dois treinos padronizados envolvendo exercícios isométricos, isto é, sem movimento na articulação contra uma força. Serão realizados registros dos sinais biológicos como pressão intracraniana (PIC) com monitor **não** invasivo, batimentos cardíacos (intervalos RR) com monitor cardíaco de tórax, pressão arterial e medida do diâmetro e do fluxo da artéria por ultrassonografia, antes e imediatamente após e 1 hora após cada exercício. Desta forma, será necessário que o senhor se dirija ao local de coleta em 2 dias, ao longo de 2 semanas, permanecendo no local cerca de 60 minutos por dia. Possíveis incômodos durante a coleta são relacionados ao desconforto muscular (dor muscular) após o exercício, mas que cessa ao longo das primeiras 48 horas após o exercício. Possíveis sensações como visão turva, falta de ar, taquicardia, tremores, desconforto no peito, dor de cabeça, tontura e náusea são raros, mas também podem ser sentidos após alguns exercícios. Para mitigar esses desconfortos, contamos com presença de pesquisadores da área da saúde (médicos, fisioterapeutas e enfermeiros) que estarão apostos durante toda coleta. Caso ocorra alguma intercorrência durante a pesquisa, prestaremos assistência imediata e caso sinta constrangimento em qualquer momento da pesquisa, é importante salientar que a sua participação é voluntária e não obrigatória, ou seja, o senhor tem o direito de não contribuir ou até de desistir, se quiser. Além disso, o (a) senhor (a) terá todas as informações que queira, antes, durante e depois da pesquisa. Garantimos também que seus dados pessoais não serão divulgados e que os resultados encontrados nessa coleta serão publicados em revistas especializadas de forma que nenhum participante será identificado, permanecendo em anonimato. Os dados obtidos serão utilizados na construção de um banco de dados e arquivados por cinco anos no Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa da UESB. Sua participação não lhe trará nenhum custo e o Sr. (a) também não receberá nenhuma quantia em dinheiro por contribuir, porém o senhor tem assegurado o direito a compensação ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa. O material coletado do (a) senhor (a) ficará armazenado no Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa da UESB por 5 anos e poderá ser utilizado em pesquisas futuras para as quais também serão garantidos o anonimato e a confidencialidade dos dados pessoais de forma que ninguém será identificado. Se o (a) senhor (a) quiser ou precisar de maiores informações sobre esta pesquisa, entre em contato comigo (Alinne Alves Oliveira) no endereço, Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Av. José Moreira Sobrinho, S/N, Jequié, Bahia ou pelo telefone (73) 3526-7479 ou através do e-mail [alinnealvesoliveira@uesb.edu.br](mailto:alinnealvesoliveira@uesb.edu.br)

Se o senhor (a) aceite voluntariamente participar desta pesquisa, por favor, assine comigo este termo em duas vias.

Jequié-BA, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do voluntário/controle

Alinne Alves Oliveira

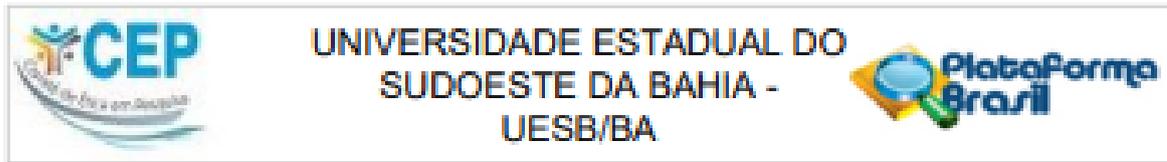
CEP/UESB- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
 RUA JOSÉ MOREIRA SOBRINHO, S/N - UESB  
 JEQUIÉ (BA) - CEP: 45206-190  
 FONE: (73) 3528-9727 / E-MAIL: [cepuesb.ig@gmail.com](mailto:cepuesb.ig@gmail.com)



Polegar Direito

**ANEXO**

## Anexo 1 - Parecer de Aprovação CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA VARIABILIDADE HEMODINÂMICA E DA PRESSÃO INTRACRANIANA MEDIANTE ESTRESSE CARDIOVASCULAR EM JOVENS E IDOSOS

**Pesquisador:** Ainne Alves Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 50557621.9.0000.0055

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.984.272

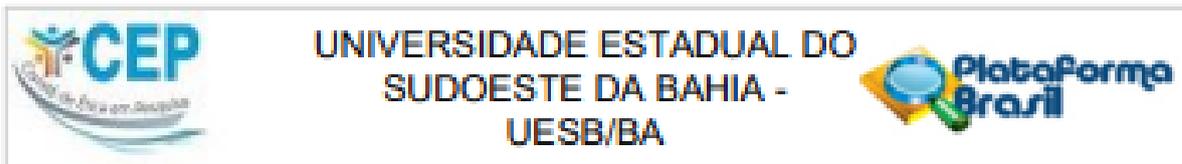
**Apresentação do Projeto:**

Segundo os autores, exercício físico gera estresse cardiovascular culminando com ajustes e adaptação corporais. As adaptações se dão em partes pelos efeitos diretos na vasculatura e efeitos centrais indiretos como alteração na modulação do sistema nervoso autônomo (SNA). O SNA é uma via vasoativa altamente relevante, particularmente no contexto dos efeitos da resistência vascular durante o exercício. Porém, para efetuar exercício resistidos alguns indivíduos realizam a manobra de valsava (MV), aumentando a pressão intratorácica propiciando um aumento na pressão intracraniana (PIC), na pressão arterial média (PAM) e na pressão sistólica (PS) de maneira reflexa. O aumento da PIC sem o aumento da PAM ou PS pode gerar efeitos adversos indesejáveis como síncope ou tonturas, fato que incita cautela ao realizar eventos estressores que possam contribuir para alterações na pressão transmural cerebrovascular. Portanto o objetivo dessa pesquisa é avaliar as respostas hemodinâmicas e da pressão intracraniana mediante eventos estressores do sistema cardiovascular em jovens e idosos. Para alcançar esse objetivo o presente projeto se caracteriza por uma pesquisa quantitativa, desenvolvido no Núcleo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa com voluntários adultos (jovens e idosos) que realizarão protocolos de exercícios isométricos máximo e submáximo.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n, Módulo CAP, 1º andar (UESB)  
**Bairro:** Jequiézinho **CEP:** 45.208-910  
**UF:** BA **Município:** JEQUIÉ  
**Telefone:** (73)3528-9727 **Fax:** (73)3528-6663 **E-mail:** cep@uesb.edu.br



Continuação do Parecer: 4.984.272

**Avaliar as respostas hemodinâmicas e da PIC mediante eventos estressores do sistema cardiovascular em jovens e idosos**

**Objetivo Secundário:**

Comparar as variações hemodinâmicas e da PIC mediante teste de posição ativa e inclinação (The Active Stand) entre jovens saudáveis e idosos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (HAS e/ou Diabetes). Comparar as variações hemodinâmicas e da PIC mediante contração isométrica voluntária máxima de extensão de joelho e de preensão manual entre jovens saudáveis e idosos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (HAS e/ou Diabetes). Comparar as variações hemodinâmicas e da PIC antes e após um protocolo de exercício isométrico submáximo de extensão de joelho entre jovens saudáveis e idosos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (HAS e/ou Diabetes). Comparar as variações hemodinâmicas e da PIC mediante teste de mudança abrupta de posição corporal entre jovens saudáveis e idosos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (HAS e/ou Diabetes). Analisar a associação entre a função endotelial e a variabilidade hemodinâmica e da PIC mediante estressores do sistema cardiovascular em jovens saudáveis e idosos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (HAS e/ou Diabetes).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os autores, possíveis incômodos durante a coleta são relacionados ao desconforto muscular (dor muscular) após o exercício, mas que cessa ao longo das primeiras 48 horas após o exercício. Possíveis sensações como visão turva, falta de ar, taquicardia, tremores, desconforto no peito, dor de cabeça, tontura e náusea são raros, mas também podem ser sentidos após alguns exercícios. Para mitigar esses desconfortos, contamos com presença de pesquisadores da área da saúde (médicos, fisioterapeutas e enfermeiros) que estarão apostos durante toda coleta. Caso ocorra alguma intercorrência durante a pesquisa, prestaremos assistência imediata e caso sinta constrangimento em qualquer momento da pesquisa, é importante salientar que a sua participação é voluntária e não obrigatória, ou seja, o senhor tem o direito de não contribuir ou até de desistir, se quiser.

Esse estudo, segundo os autores, vai gerar benefícios indiretos (físico, intelectual) aos participantes pois gerarão informações que contribuirão para o uso mais racional e intelectual dos mecanismos estressores como ocorre durante o exercício físico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa realizada por docentes da UESB.

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n, Módulo CAP, 1º andar (UESB)  
**Bairro:** Jequié **CEP:** 45.206-510  
**UF:** BA **Município:** JEQUIÉ  
**Telefone:** (73)3525-9727 **Fax:** (73)3525-6683 **E-mail:** cep@uesb.edu.br



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
SUDOESTE DA BAHIA -  
UESB/BA**



Continuação do Parecer: 4.984.273

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto de pesquisa – postado em 30/08/2021 14:43:42

TCLE – postado em 30/08/2021 14:43:17

Folha de rosto - postada em 06/07/2021 00:30:24 com as assinaturas

Declaração de compromisso geral: postado em 06/07/2021 00:21:17

Outros documentos postados: dados\_voluntario.docx postado em 28/07/2021 10:01:48; autorizacaocoleta.doc postado em 06/07/2021 00:41:37; declarações autores postado em 06/07/2021 00:30:50

**Recomendações:**

Durante a execução do projeto e ao seu final, anexar na Plataforma Brasil os respectivos relatórios parciais e final, de acordo com o que consta na Resolução CNS 466/12 (itens II.19, II.20, XI.2, alínea d) e Resolução CNS 510/16 (artigo 28, inciso V).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto não apresenta pendências ou inadequações éticas que possam impedir sua execução.

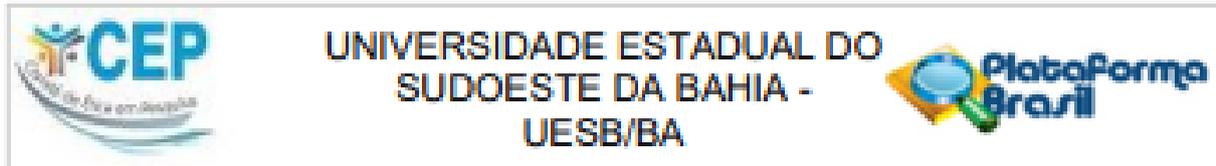
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em reunião extraordinária no dia 17/09/2021, por videoconferência autorizada pela CONEP, a plenária deste CEP/UESB aprovou o parecer do relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_1788644.pdf	30/08/2021 14:44:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_PIC.docx	30/08/2021 14:43:42	Alinne Alves Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/08/2021 14:43:17	Alinne Alves Oliveira	Aceito
Outros	dados_voluntario.docx	28/07/2021	Alinne Alves	Aceito

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n, Módulo CAP, 1º andar (UESB)  
**Bairro:** Jequié/Inho **CEP:** 45.205-510  
**UF:** BA **Município:** JEQUIÉ  
**Telefone:** (73)3528-9727 **Fax:** (73)3525-6683 **E-mail:** cep@uesb.edu.br



Continuação do Parecer: 4.984.273

Outros	dados_voluntario.docx	10:01:48	Oliveira	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaocoleta.doc	06/07/2021 00:41:37	Alinne Alves Oliveira	Acelto
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_autores.doc	06/07/2021 00:30:50	Alinne Alves Oliveira	Acelto
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	06/07/2021 00:30:24	Alinne Alves Oliveira	Acelto
Outros	declaracao_de_compromisso.pdf	06/07/2021 00:21:17	Alinne Alves Oliveira	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JEQUIE, 19 de Setembro de 2021

Assinado por:

Leandra Eugenia Gomes de Oliveira  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n, Módulo CAP, 1º andar (UESB)  
**Bairro:** Jequiuzinho **CEP:** 45.208-910  
**UF:** BA **Município:** JEQUIE  
**Telefone:** (73)3528-9727 **Fax:** (73)3528-8883 **E-mail:** cepjc@uesb.edu.br