**Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor

Programa de pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional

Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiovascular

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Estudo dos efeitos da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre o controle autonômico cardiovascular, com enfoque na sensibilidade barorreflexa e na variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial – análises pelos métodos linear e não-linear”

Stella Vieira Philbois

Ribeirão Preto

2017

Versão corrigida.

**A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que
aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP
(BDTD)**

STELLA VIEIRA PHILBOIS

“Estudo dos efeitos da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre o controle
autônomo cardiovascular, com enfoque na sensibilidade barorreflexa e na
variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial – análises pelos métodos
linear e não-linear”

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Programa: Reabilitação e Desempenho Funcional.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO DE PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação

Serviço de Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Philbois, Stella Vieira

Estudo dos efeitos da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre o controle autonômico cardiovascular, com enfoque na sensibilidade barorreflexa e na variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial – análises pelos métodos linear e não-linear. Ribeirão Preto, 2016.

96p.: il.;30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Reabilitação e Desempenho Funcional.

Orientador: Souza, Hugo Celso Dutra.

1. Síndrome dos Ovários Policísticos. 2. Controle autonômico cardiovascular. 3. Obesidade.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Stella Vieira Philbois

Estudo dos efeitos da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre o controle autonômico cardiovascular, com enfoque na sensibilidade barorreflexa e na variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial – análises pelos métodos linear e não-linear

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: 29/09/2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. Júlio Cesar Rosa e Silva

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: _____

Prof. Dr. Júlio César Crescêncio

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: _____

Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva

Instituição: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - UFTM

Julgamento: _____

Aos meus pais, Fernando e Mônica pelos ensinamentos, pela paciência, pelo amor incondicional. Vocês não mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa de minha vida, são essenciais para mim. Amo muito vocês.

À minha irmã, Carolina obrigada pelo apoio e incentivo, pelas conversas e auxílio nos momentos de dúvida. Amo você.

Ao meu marido, Rudney pela paciência, apoio, amor, incentivo e companheirismo. Por me acalmar e ajudar nos momentos difíceis. Pelo dia a dia de convivência, amizade e amor. Amo você.

Aos meus avós, Maria Lúcia e Nylton, Zilá e Ney com muito amor, os dedico esse trabalho por todos os ensinamentos de vida, pela paciência, pela imensurável admiração, carinho, gratidão. Amo vocês

AGRADECIMENTOS

A todos os meus professores, da escola até à faculdade, foram todos importantes para meu crescimento.

*Ao Professor e orientador **Hugo Celso Dutra de Souza**, gostaria de agradecer pela oportunidade de realizar esse trabalho, pela atenção e por todos os ensinamentos, durante esses anos de convívio.*

*À **Ana Paula Manfio** pela paciência, e pelos ensinamentos no convívio do laboratório.*

*Aos amigos e companheiros do Laboratório: **Ana Carolina, Ana Kaline, Daniel, Eduardo, Tábata**, obrigada pelo apoio e ajuda nos momentos difíceis, pela amizade, pelos momentos de descontrações que houveram nesses anos. Vocês foram muito importantes para o desenvolvimento desse trabalho.*

Às voluntárias, sem vocês esse estudo não seria possível, obrigada por dedicarem um pouco do tempo de vocês.

“A persistência é o menor caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

RESUMO

RESUMO

PHILBOIS S.V. **Estudo dos efeitos da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre o controle autonômico cardiovascular, com enfoque na sensibilidade barorreflexa e na variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial – análises pelos métodos linear e não-linear.** 2017 96.f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) afeta uma grande parcela da população feminina em idade reprodutiva. Além das alterações morfológicas, hormonais e metabólicas, essas mulheres também apresentam uma alta prevalência de obesidade e alterações no controle autonômico cardiovascular de acordo com a literatura, principalmente modificações na modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). No entanto, pouco sabemos sobre outros parâmetros do controle autonômico, como a variabilidade da pressão arterial (VPA) e a sensibilidade barorreflexa (SBR). Portanto, o principal objetivo do estudo foi investigar em mulheres com a SOP as alterações na modulação autonômica da VPA e na SBR, bem como avaliar se essas alterações são decorrentes da SOP ou do aumento da gordura corporal. Para tanto, foram estudadas 30 mulheres voluntárias eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) sem a SOP e 60 mulheres voluntárias com a SOP divididas em dois grupos: eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$; $N=30$) e obesas ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$; $N=30$). Todas as mulheres foram submetidas aos seguintes protocolos; coleta de sangue para hemograma completo; avaliação antropométrica e avaliação de parâmetros metabólicos e hormonais em repouso; registro de parâmetros hemodinâmicos e cardiorrespiratórios em repouso e durante o exercício físico; análise da VFC e da VPA; e análise da SBR espontânea. A comparação entre os grupos eutróficos com e sem SOP não apresentou qualquer diferença nos parâmetros autonômicos avaliados. No entanto, a comparação entre os grupos SOP mostrou que o grupo SOP obeso apresentou menores valores de VO_2 e testosterona, e maiores valores de triglicerídeos e da pressão arterial em relação ao grupo SOP eutrófico. Quanto aos parâmetros autonômicos, os grupos obeso e eutrófico não diferiram na análise da VPA. Entretanto, o grupo SOP obeso apresentou menores valores da SBR espontânea e das oscilações de baixa frequência (LF) da VFC em unidades absolutas. Por fim, nossos resultados sugerem que a obesidade pouco alterou a VFC em mulheres com SOP, entretanto reduziu sensivelmente a SBR espontânea. Esses achados podem estar associados com diferenças hormonais encontradas nessas mulheres, como os níveis séricos de testosterona mais elevados no grupo eutrófico.

Palavras chaves: Síndrome dos ovários policísticos; controle autonômico cardiovascular; obesidade.

ABSTRACT

ABSTRACT

PHILBOIS S.V. **Study of the effects of Polycystic Ovarian Syndrome on cardiovascular autonomic control, focusing on baroreflex sensitivity and on the variability of heart rate and blood pressure - analysis by linear and nonlinear methods.** 2017 96.f. Thesis (Master) – Ribeirão Preto Medicine School, University of São Paulo, 2017.

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) affects a large proportion of the female population at reproductive age. In addition to morphological, hormonal and metabolic alterations, these women also present a high prevalence of obesity and alterations in cardiovascular autonomic control according to the literature. Mainly modifications in the autonomic modulation of heart rate variability (HRV). However, we do not know much about other parameters of autonomic control, such as blood pressure variability (APV) and baroreflex sensitivity (SBR). Therefore, the main objective of the study was to investigate in women with PCOS changes in the autonomic modulation of APV and SBR, as well as to assess whether these alterations are due to PCOS or increased body fat. In order to do, 30 eutrophic non-PCOS voluntary women ($\text{BMI} < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$) and 60 voluntary PCOS women who were studied in two groups: PCOS eutrophic ($\text{BMI} < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, $N = 30$) and PCOS obese women ($\text{BMI} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$, $N = 30$). All the women were submitted to the following protocols; collection of blood for complete blood count; anthropometric evaluation and evaluation of metabolic and hormonal parameters at rest; recording of hemodynamic and cardiorespiratory parameters at rest and during physical exercise; analysis of HRV, APV and spontaneous SBR analysis. The comparison between the eutrophic PCOS and non-PCOS groups showed no difference in the autonomic parameters evaluated. However, the comparison between the PCOS groups showed that the PCOS obese group presented lower values of VO_2 and testosterone, and higher triglyceride values and blood pressure in relation to the PCOS eutrophic group. Regarding the autonomic parameters, the PCOS obese and eutrophic groups did not differ in the APV analysis. However, the PCOS obese group presented lower values of spontaneous SBR and low frequency oscillations (LF) of HRV in absolute units. Finally, our results suggest that obesity did not significantly alter HRV in women with PCOS, but it significantly reduced spontaneous SBR. These findings may be associated with hormonal differences found in these women, such as higher serum testosterone levels in the PCOS eutrophic group.

Keywords: Polycystic ovarian syndrome; autonomic cardiovascular control; obesity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Gráficos com os valores hemodinâmicos dos grupos sem (controle) e com a SOP.	49
Figura 2	Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, entre os grupos sem (controle) e com a SOP, apresentando a variância em ms^2 , banda de baixa frequência (LF), banda de alta frequência (HF) ambos em unidades absolutas (ms^2) e normalizada (un), durante os três momentos do teste.	51
Figura 3	Análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca, entre os grupos sem (controle) e com a SOP, com o componente de 0V% representando a modulação simpática e o 2UV% a modulação parassimpática.	52
Figura 4	Análise espectral da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) entre os grupos sem (controle) e com a SOP, apontado na variância e na banda de baixa frequência (LF) em unidades absolutas (mmHg^2) nas diferentes posições do teste.	52
Figura 5	Análise da sensibilidade barorreflexa (SBR) espontânea entre os grupos sem (controle) e com a SOP, nos parâmetros de índice de efetividade do barorreflexo (BEI), ganho total (GANHO), momentos de taquicardia associados às respostas hipotensoras (DOWN) e bradicárdicas associado às respostas hipertensoras (UP).	54
Figura 6	Valores hemodinâmicos no repouso dos grupos de mulheres com SOP.	56
Figura 7	Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisada pelo método da espectral, apresentando a variância em ms^2 , banda de baixa frequência (LF) e banda de alta frequência (HF), com valores absolutos em milissegundos ao	60

quadrado (ms^2) e unidades normalizadas (un) durante os três momentos do teste. a vs supino 1 $<25\text{kg/m}^2$, e vs supino 2 $<25\text{kg/m}^2$.

- Figura 8** Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise simbólica, sendo 0V% representativo do componente simpático e 2UV% do componente parassimpático, e vs supino 2 $<25\text{kg/m}^2$. **61**
- Figura 9** Gráficos da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS), analisados pela espectral. Apresentando a variância total do espectro em milissegundos ao quadrado (ms^2), e a banda de baixa frequência (LF) em milímetros de mercúrio ao quadrado (mmHg^2), representando predominantemente o sistema simpático. **61**
- Figura 10** Gráficos da análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência, durante as três posições do teste. Índice de efetividade do barorreflexo (BEI), ganho total (GANHO), respostas hipotensoras associadas a respostas taquicárdicas (DOWN) e respostas hipertensoras associadas a respostas bradicárdicas (UP). Diferença significativa quando $P < 0,05$, a vs supino 1 $< 25\text{kg/m}^2$, e vs supino 2 $<25\text{kg/m}^2$. **63**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características e valores hemodinâmicos dos grupos sem (controle) e com a SOP.	48
Tabela 2	Parâmetros na análise espectral e da simbólica, calculados das series temporais dos intervalos R-R (iRR) dos grupos sem (controle) e com a SOP.	50
Tabela 3	Parâmetros espectrais basais da pressão arterial sistólica calculada das series temporais dos intervalos de pulso entre os grupos sem (controle) e com a SOP.	53
Tabela 4	Parâmetros da análise do barorreflexo pelo método da sequência calculado das series temporais dos intervalos de pulso entre os grupos sem (controle) e com a SOP.	55
Tabela 5	Características e valores hemodinâmicos dos grupos SOP, subdivididas pelo valor do IMC.	57
Tabela 6	Parâmetros espectrais e da análise simbólica, calculados das series temporais dos intervalos R-R (iRR) obtidos nos grupos de SOP subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).	59
Tabela 7	Parâmetros espectrais da pressão arterial sistólica calculado das series temporais dos intervalos de pulso obtidos nos grupos de SOP, subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).	62
Tabela 8	Parâmetros da análise do barorreflexo pelo método da sequência calculados das series temporais dos intervalos R-R (iRR) nos grupos de SOP, subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).	64

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

17- OHP	17- hidroxiprogesterona
ASRM	American society for reproductive medicine
DXA	Absometria radiológica de dupla energia
ECG	Eletrocardiograma
ESHRE	European society for human reproduction and embryology
FAI	Índice de andrógenos livres
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada rápida de Fourier
FMRP	Faculdade de medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das clínicas
HDL	Colesterol de alta densidade
HF	Alta frequência
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
iRR	Intervalo R-R
LDL	Colesterol de baixa densidade
LF	Baixa frequência
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
OGTT	Teste de tolerância à glicose
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
Relação C/Q	Relação cintura/quadril
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SHBG	Globulina de ligação de hormônios sexuais
SNC	Sistema nervoso central
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TSH	Tireotropina
TT	Testosterona total
UST	Ultrassonografia pélvica transvaginal

VCO ₂	Volume exalado de gás carbônico
VE	Volume expirado
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO ₂	Volume consumido de oxigênio
VO _{2pico}	Volume consumido de oxigênio no pico do exercício
VPA	Variabilidade da pressão arterial

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
2. OBJETIVOS	34
3. MATERIAS E MÉTODOS.....	36
3.1. Amostragem.....	36
3.2. Critérios de exclusão.....	36
3.3. Aspectos Éticos	37
3.4. Diagnóstico clínico e laboratorial da SOP	37
3.5. Protocolos	38
3.5.1. Absometria Radiológica de Dupla Energia (DXA).....	38
3.5.2. Antropometria.....	39
3.5.3. Exames Laboratoriais para as mulheres com SOP	40
3.6. Capacidade Funcional Cardiorrespiratória	41
3.7. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Sistólica	42
3.7.1. Registro da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial.....	43
3.7.2. Análise Espectral – Método Linear	43
3.7.3. Análise Simbólica – Método não linear.....	44
3.7.4. Sensibilidade Barorreflexa (Barorreflexo espontâneo).....	45
3.8. Análise Estatística.....	46
4. RESULTADOS	48
Estudo 1: Grupos de mulheres eutróficas sem (grupo controle) e com a SOP.....	48
Estudo 2: Grupos de mulheres com a SOP e subdividas pelo IMC SOP < 25kg/m ² e SOP > 30kg/m ²	56
5. DISCUSSÃO	66
Estudo 1: Comparação entre os grupos de mulheres eutróficas (IMC<25 kg/m ²) sem (grupo controle) e com a SOP.....	66
Estudo 2: Comparação entre os grupos de mulheres com a SOP eutróficas (IMC< 25kg/m ²) e obesas (IMC > 30kg/m ²).....	71
6. CONCLUSÃO.....	78
7. REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE	94

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrino-metabólica presente em 15 a 18% da população feminina em idade reprodutiva (LIM et al., 2013; SIRMANS & PATE, 2013). É caracterizada por hiperandrogenismo, anovulação crônica e um maior risco para desenvolver resistência insulínica (FRANK, 1995; LOBO & CARMINA, 2000; NORMAN et al., 2007; SIRMANS & PATE, 2013). Por apresentar uma heterogeneidade clínica, a European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), juntamente com a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), estabeleceram o Consenso de Rotterdam (2004), descrevendo que para o diagnóstico da síndrome é necessário a presença de dois dos três critérios a seguir: 1) distúrbio menstrual do tipo oligo/amenorreia; 2) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; e 3) padrão ovariano policístico na ultrassonografia (presença à ultrassonografia de pelo menos um ovário apresentando 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro, e/ou volume total > 10cm³). (ROTTERDAM-PCOS-CONSENSUS, 2004).

Um dos mais importantes motivos para o estudo da SOP é que representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (YILDIZ et al., 2002; BOULMAN et al., 2004; SILVA et al., 2006; TEKIN et al., 2008; COSAR et al., 2008; AZEVEDO et al., 2011), principalmente porque uma das características que frequentemente ocorrem nas mulheres com a SOP é o aumento da gordura corporal, tanto a gordura subcutânea quanto a visceral. Nesse aspecto, o aumento no percentual de gordura corporal está frequentemente associado ao aumento da resistência insulínica, estresse oxidativo e prejuízos no controle autonômico cardiovascular (COSTA & DUARTE, 2006; GONZALEZ et al., 2006;

YILDIRIR, et al., 2006; TEKIN et al., 2008; LIM et al., 2012; LIM et al., 2013; LUQUE – RAMIREZ & ESCOBAR-MORREALE, 2014; KUPPUSAMY et al., 2015).

SOP e Resistência à Insulina

O aumento da resistência à insulina em mulheres com a SOP está associado ao prejuízo da função endotelial, podendo induzir precocemente ao desenvolvimento e aumento de placas de ateroma (STEINBERG et al., 1996; CLELAND et al., 1998; KELLY et al., 2002; PARADISI et al., 2003; VINCENT et al., 2003; BONETTI et al., 2003; BHATHENA et al., 2011; KAROLI et al., 2012). Esse aumento é um fator importante para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares, e é definido como um processo crônico, progressivo e sistêmico, em resposta a um processo inflamatório e fibroproliferativo causado por agressões à superfície endotelial (LUZ; UINT, 2003). Desse modo, a maioria das mulheres com a SOP, tanto as eutróficas quanto àquelas com excesso de gordura corporal, podem apresentar maiores taxas de resistência à insulina e diabetes tipo II quando comparadas aos respectivos grupos controles com o mesmo índice de massa corporal (IMC) (DUNAIF et al., 1989; LEGRO, 2001; NORMAN et al., 2001; NORMAN et al., 2007; SIRMANS & PATE 2013). Preocupantemente, a alta prevalência de aumento da gordura corporal em mulheres com a SOP parece promover efeitos sinérgicos na incidência e severidade da resistência à insulina, com desdobramentos importantes na regulação metabólica, aumentando ainda mais o risco de ocorrência de doenças cardiovasculares (CUSSONS et al., 2006; SILVA et al., 2006; HOEGER et al., 2008; LUQUE – RAMIREZ & ESCOBAR-MORREALE, 2014; KUPPUSAMY et al., 2015).

SOP e Controle Autonômico Cardiovascular

Além das desordens metabólicas, a SOP também parece promover alterações no controle autonômico cardiovascular. Entre as disfunções autonômicas observadas, as relacionadas à modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da sensibilidade barorreflexa (SBR) são as mais comuns. De fato, essas alterações também são frequentes em diferentes situações fisiopatológicas e proporcionam, geralmente, um pior prognóstico de morbidade e mortalidade (LA ROVERE et al., 1998; LEGRO, 2001; BOULMAN et al., 2004; CASCELLA, 2006; COUSSONS et al., 2006; SILVA et al., 2006; YILDIRIR et al., 2006; TEKIN et al., 2008; KOSKINEN et al., 2009; DE SÁ et al., 2011; LIEB et al., 2012; CARTHAY, 2014). Por esta razão, diversos métodos foram desenvolvidos e aplicados, principalmente com ênfase na análise da modulação autonômica da variabilidade da frequência (VFC), por permitir uma avaliação de custo reduzido e de forma não invasiva da influência autonômica cardíaca.

O histórico da quantificação da VFC e da VPA data de muito tempo. Nesse caso, as percepções da existência de flutuações rítmicas da frequência cardíaca datam do século XVIII, por Stephen Hales, quando identificou uma correlação entre o ciclo respiratório, níveis pressóricos e intervalos entre batimentos cardíacos (BILLMAN, 2011). Contudo apenas em 1980, com o surgimento das técnicas computacionais, é que o entendimento da modulação autonômica cardíaca passou por um grande avanço, principalmente pelo uso de uma metodologia matemática mais apurada, tornando possível a quantificação e identificação dos sinais biológicos de forma mais rápida e prática (AKSELROD et al., 1981; AKSELROD et al., 1985).

Dessa forma, tornou-se possível quantificar a influência dos componentes do sistema nervoso autonômico no sistema cardiovascular, resultando em oscilações em diferentes frequências de ocorrência que podem ser identificadas por meio dos

intervalos R-R ou variações da pressão arterial, batimento a batimento. Consequentemente, diversos métodos lineares e não lineares surgiram ou foram aperfeiçoados com o objetivo de quantificar a modulação autonômica sobre o sistema cardiovascular. Entre esses, a análise espectral é um dos métodos, ditos lineares, mais utilizados. Sua principal característica é que avalia os componentes oscilatórios presentes e os identifica de acordo com a ocorrência, dividindo em bandas em um eixo de frequência (Hz). A banda de muito baixa frequência (Very Low Frequency – VLF) com oscilações menores que 0,04Hz, a banda de baixa frequência (Low Frequency - LF) que representa em humanos as oscilações entre 0,04-0,15Hz, e a banda de alta frequência (High Frequency - HF) que envolve as oscilações entre 0,15-0,5Hz são as mais comumente quantificadas, uma vez que através de experimentos prévios, foi identificado que as oscilações da banda de LF da frequência cardíaca são decorrentes do drive autonômico simpático e parassimpático, principalmente por apresentarem-se reduzidas após a administração, tanto de inibidores dos receptores beta-adrenérgicos, quanto de inibidores dos receptores muscarínicos cardíacos, enquanto que as oscilações da banda de HF representam somente as oscilações do componente autonômico parassimpático (vago), por apresentarem-se reduzidas apenas após a administração de inibidores muscarínicos, como a atropina e metilatropina. No caso da pressão arterial, somente a banda de oscilações de LF (0,04 – 0,15Hz) representa a modulação autonômica, mais precisamente, o componente autonômico simpático (PAGANI et al., 1986; MONTANO et al., 1994; TASK FORCE, 1996).

Por sua vez, a análise da VFC por meio de métodos não-lineares também é muito frequente na literatura, embora ainda pouco utilizada na prática clínica. Entre os métodos não-lineares destacam-se; análises de tendências, função de

correlação, expoentes de Hurst e Lyapunov, dimensão fractal (TASK FORCE, 1996), e a análise simbólica (PORTA et al., 2001). Em relação à análise simbólica, também parece ser capaz de diferenciar e quantificar mais facilmente os componentes autonômicos simpático e parassimpático. Após a seleção de um tacograma (série de intervalos R-R), os intervalos R-R são distribuídos em 6 níveis (denominados de 0 a 5) e a variação da frequência cardíaca entre esses níveis recebe uma denominação simbólica, estabelecendo padrões envolvendo a sequência de três símbolos. Os padrões podem ser 0V, 1V, 2LV e 2UV, e são avaliadas quanto à ocorrência no tacograma analisado (PORTA et al., 2001). Nesse caso, o padrão 0V% está relacionado com a modulação autonômica simpática, o padrão 1V% com a modulação simpática e parassimpática, enquanto que os padrões 2LV% e 2UV% são coerentes com a modulação parassimpática da VFC (GUZZETTI et al, 2005; PORTA et al., 2007).

De fato, a avaliação da modulação autonômica cardíaca é uma ferramenta que tem sido muito utilizada, uma vez que fornece importantes informações em relação à regulação cardiovascular, não só em indivíduos saudáveis, mas também na prática clínica. Nesse sentido, perturbações do sistema nervoso autonômico podem ser desencadeadas por testes com finalidade diagnóstica para avaliar a capacidade de organização e reorganização frente a um estresse, que pode ser simplesmente a mudança postural, como o teste ortostático de inclinação (tilt test) (WIELING et al., 1993). O tilt test (teste de inclinação) envolve provocações autonômicas por meio da mudança postural da posição supino para a posição ortostática, de forma ativa, passiva ou passiva com inclinações posturais em diferentes graus (45°-90°) por meio de uma mesa ortostática motorizada. Na análise

linear, essa situação fornece diferentes valores de LF e HF na posição supino e na posição ortostática.

Em mulheres é comum identificarmos a prevalência das oscilações de HF na posição supina, e uma grande redução das oscilações de HF no ortostatismo. Por sua vez, a banda de LF pode apresentar reduções, aumentos ou até mesmo não modificações nos valores absolutos (PAGANI et. al., 1986; DUTRA et al. 2013). Essas situações são decorrentes da participação dos dois componentes autonômicos nessa banda. Por sua vez, na análise não linear, como a análise simbólica, o comportamento dos padrões associados ao componente simpático (0V%) e parassimpático (2UV%) teriam o mesmo comportamento observado quando aplicada a análise linear, mais precisamente, a análise espectral em valores absolutos (PORTA et al., 2007).

As respostas autonômicas ao tilt test podem ser diferentes quando comparados indivíduos saudáveis com indivíduos portadores de doenças crônico-degenerativas, como a hipertensão e obesidade (LOMBARDI & FIORENTINI, 1997; LA ROVERE, 2003; DI SACCO et al., 2015). Nesse sentido, foi verificado que os indivíduos hipertensos apresentam maiores oscilações de LF na posição supina e menores respostas de aumento da banda de LF e de redução de HF quando ocorria a mudança para a posição ortostática (GUZZETTI et al., 1988; CARTHLY, 2014). Essas observações confirmam a análise da VFC como uma importante ferramenta capaz de indicar prejuízos na homeostase do sistema cardiovascular, e suas alterações em algumas doenças têm elevado valor prognóstico (LA ROVERE et al., 1998; LEGRO, 2001; BOULMAN et al., 2004; CASCELLA, 2006; COUSSONS et al., 2006; SILVA et al., 2006; LIEB et al., 2012; CARTHLY, 2014). Nesse contexto, a literatura tem concentrado as investigações da modulação autonômica cardíaca nas

mais diversas condições fisiopatológicas. Na síndrome metabólica, por exemplo, pouco se sabe se o desequilíbrio modulatório simpato-vagal é a causa, ou uma das consequências do aumento do percentual de gordura corporal subcutânea e/ou visceral, da hiperinsulinemia e da resistência à insulina. O que se observa é que indivíduos com essas e outras manifestações metabólicas, geralmente possuem desequilíbrio na modulação autonômica cardíaca, e a correção desses fatores pode melhorar essa modulação e, conseqüentemente, o prognóstico da doença (KAAJA e POYHONEN-ALHO, 2006; SZTAJZEL et al., 2009; KOSKINEN et al., 2009; LAMBERT et al., 2010; BOER-MARTINS et al., 2011; SJOBERG et al., 2011; LIEB et al., 2012; THIYAGARAJAN et al., 2012; LICHT et al., 2013).

No caso da SOP, um estudo anterior mostrou que essas mulheres apresentariam o aumento nas oscilações de LF e diminuição nas oscilações de HF na análise da VFC. Estes resultados também foram associados ao aumento da razão LF/HF, sugerindo perfil autonômico cardíaco desfavorável, caracterizado pelo predomínio da modulação autonômica simpática (YILDIRIR et al., 2006). Esta diferença entre os grupos parece estar relacionada à elevação dos hormônios andrógenos nas voluntárias com SOP. Além disso, o grupo com SOP era composto de mulheres com sobrepeso, enquanto o grupo controle apresentava IMC próximo ao normal, embora sem diferença significativa entre os grupos. Por outro lado, em outro estudo foi mostrado que mulheres com a SOP e com sobrepeso apresentavam valores de LF e HF reduzidos em relação ao grupo controle, correlacionando-se negativamente ao IMC e ao perfil lipídico (DE SÁ et al., 2011).

De fato, a literatura é confusa em identificar e separar o que são efeitos autonômicos cardíacos decorrentes da SOP e o que são oriundos do aumento da gordura corporal. Nesse caso, nossa hipótese baseava-se no fato de que a SOP

promoveria alterações autonômicas relevantes, prejudicando o controle autonômico cardíaco, que poderiam ser independentes de comorbidades, como o aumento do percentual de gordura. Considerando a alta prevalência de alterações metabólicas em mulheres com a SOP, e uma relevante associação desses com o prejuízo no controle autonômico cardiovascular, é de se esperar alterações na modulação autonômica cardíaca, o que de fato tem sido demonstrado por alguns autores (TEKIN et. al., 2008; DE SÁ et al., 2011; DE SÁ et al., 2013; DI DOMENICO et al., 2013; SARANYA et al., 2014; KUPPUSAMY et al., 2015). Por outro lado, embora identificadas as alterações na modulação autonômica cardíaca, pouco sabemos sobre os efeitos da SOP em outros parâmetros autonômicos, como a sensibilidade barorreflexa e a variabilidade da pressão arterial. Nesse caso, os prejuízos podem ser ainda mais acentuados, o que justifica esse estudo.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar se a SOP isoladamente ou associada à obesidade alteram o controle autonômico cardiovascular, comparando três grupos, sendo um grupo de mulheres em a SOP e dois grupos de mulheres com a SOP.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1. Amostragem

Foram estudadas 30 mulheres voluntárias eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) sem a SOP e 60 mulheres voluntárias com a SOP, com idades entre 18 e 39 anos, caracterizadas por diagnóstico clínico e laboratorial. As mulheres com a SOP foram divididas em dois grupos: eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$; $N=30$) e obesas ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$; $N=30$). Todas as voluntárias foram triadas no ambulatório da clínica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP) e na comunidade do Campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). As voluntárias eram informadas de todos os aspectos científicos e legais do projeto de pesquisa e assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido, concordando em participar do presente estudo, o qual apresenta informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas as voluntárias com idade abaixo de 18 anos e acima de 39 anos; mulheres que apresentavam qualquer distúrbio cognitivo que impedisse a compreensão dos testes; presença de qualquer distúrbio musculoesquelético incapacitante e qualquer doença cardiovascular. Também foram excluídas mulheres com a SOP submetidas a qualquer tratamento farmacológico (i.g. anticoncepcional e metformina) e tabagistas.

3.3. Aspectos Éticos

Foi assegurado às voluntárias, no momento do convite, que caso elas não quisessem participar do projeto, tal decisão não lhes trariam nenhum tipo de prejuízo. As participantes tiveram total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento no transcorrer da pesquisa, sem nenhuma penalização em relação à continuidade de seu tratamento.

Para todas as voluntárias foi assegurado o direito de receber esclarecimentos e informações atualizadas sobre o estudo. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificadas, bem como de que todas as informações fornecidas estariam mantidas sob caráter confidencial. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Processo 11487/2014.

3.4. Diagnóstico clínico e laboratorial da SOP

A ultrassonografia pélvica transvaginal (UST) foi realizada com o aparelho Voluson 730 Expert Machine (GE Medical Systems. ZIPF, Áustria) para a identificação da presença ou não de cistos, um dos critérios para o diagnóstico da doença. O volume ovariano e o número/tamanho de folículos foram avaliados, e para o cálculo do volume ovariano foi utilizado a fórmula elipsoide prolato (profundidade x largura x comprimento x 0,5) (GRIFFIN *et al.*, 1995).

Foram realizados também, exames laboratoriais para dosagens séricas de testosterona total, androstenediona, globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) e o índice de andrógenos livres (FAI). A prolactina, a 17-hidroxiprogesterona (17- OHP) e a tireotropina (TSH) dosadas para diagnóstico de causas de exclusão. As amostras sanguíneas foram coletadas durante a

fase folicular nas mulheres com ciclos ovulatórios regulares e a qualquer época naquelas com amenorréia. Todos os exames citados acima foram realizados no Laboratório de Ginecologia do HC-FMRP, entre 07h00min e 09h00min da manhã após jejum prévio de 12 horas.

No laboratório de Ginecologia foram colhidos 50mL de sangue, e posteriormente armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-BectonDickison, Plymouth, United Kingdom). O sangue foi conservado em tubo à vácuo contendo EDTA. O sangue foi centrifugado a 2500 rpm (Cientec CT 5000, Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil) em temperatura ambiente (18° - 24°C) por dez minutos e transferido para tubos plásticos fechados (eppendorfs). O plasma foi armazenado a -80°C para dosagem em um mesmo momento de todas as variáveis plasmáticas.

- ✓ A dosagem do SHBG foi realizada pelo método de quimiluminescência;
- ✓ Os hormônios 17-OHP, testosterona e androstenediona foram dosados pelo método de radioimunoensaio, por meio do aparelho DPC Immulite® 1000 (DiagnosticProducts Corporation, Los Angeles, CA, USA®), através de seus respectivos kits para o Immulite® 1000 (Siemens®, California, USA);
- ✓ O FAI foi calculado pela fórmula: $FAI = TT \text{ (nmol/L)} / SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$.

Para obtenção da testosterona total em nmol/L foi multiplicado o valor obtido em ng/dL pelo fator de conversão 0,0347 (CASCELLA, 2006).

3.5. Protocolos

3.5.1. Absometria Radiológica de Dupla Energia (DXA)

A composição corporal e a distribuição da gordura corporal foram

avaliadas pela técnica de absorimetria radiológica de dupla energia (DXA), utilizando o equipamento Hologic QDR 4500 W®; Bedford: MA, USA. Este exame foi realizado por especialistas no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP, procedendo à varredura total do corpo do paciente, com exposição a dois diferentes níveis de energia, 70 e 140 kilovolts (GENTON, 2002).

Os fótons de raios-X emitidos que transpassam pelos segmentos corpóreos foram analisados por um *software*. Os resultados possibilitam a quantificação da gordura corporal total. A partir desses dados obtivemos o peso corporal total em gramas, os percentuais de gordura corporal e sua distribuição.

3.5.2. Antropometria

O método para a avaliação das medidas antropométricas seguiu as recomendações da Sociedade Internacional para o avanço da Cineantropometria (ISAK, 2001). Sendo medidos o peso corporal e a estatura por meio de balança de plataforma Filizola (São Paulo, SP; Brasil), com precisão de 0,1 Kg e 0,5 cm, respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) definido como: $IMC = \text{Peso corporal (Kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$

*Onde: Kg= kilogramas; m²= metros quadrados.

As mensurações das circunferências foram realizadas utilizando uma fita métrica, com unidade de medida de 0,1cm, ajustada levemente na superfície cutânea. Sendo realizadas mensurações duplicadas em cada local para obter a média dos valores. Os pontos medidos foram cintura, abdome e quadril. A relação cintura-quadril, calculada pela divisão da circunferência da cintura pela

circunferência do quadril foi utilizada como medida para risco de doença cardiovascular.

3.5.3. Exames Laboratoriais para as mulheres com SOP

Foram realizados exames laboratoriais para as dosagens séricas de glicemia, triglicérides e colesterol. Todos os exames realizados obedeceram a critérios pré-estabelecidos.

3.5.3.1. Glicemia

As coletas das amostras de sangue ocorriam entre 7h00 e 9h00, utilizando tubos BD Vacutainer® EDTA (Becton, Dickinson, and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) para a glicemia, e tubos à vácuo e barreira de gel separador para a insulina. A glicemia foi analisada imediatamente após a coleta pelo método de Hexoquinase-UV. As voluntárias eram orientadas a manter jejum de 12 horas, não praticar atividades físicas e não ingerir bebidas contendo álcool ou cafeína durante esse período.

3.5.3.2. Colesterol Total e Frações

Para a análise do colesterol sanguíneo total, a voluntária permaneceu em jejum durante 12 horas, não ingeriu bebidas alcoólicas nas 72 horas antedecentes ao exame e manteve a dieta habitual. Foi coletado de 10 mL de sangue, que após a centrifugação, retirou-se 1,0 mL de soro como amostra, e em seguida analisado pelo método de Esterase-Oxidase. Para análise das frações HDL e LDL do colesterol o procedimento

adotado foi o mesmo e a análise realizada pelo método Enzimático.

3.5.3.3. Triglicérides

Para a análise das triglicérides sanguíneas, a voluntária permaneceu em jejum durante 12 horas, não ingeriu bebida alcoólica nas 72 horas que antecederam o exame e estava com a dieta habitual. Foi coletado 10mL de sangue, que após centrifugação, retirou-se 1,0 ml de soro como amostra e analisado pelo método de Desidrogenase (GPDH), a análise das triglicérides ocorreram imediatamente após a coleta.

3.6. Capacidade Funcional Cardiorrespiratória

A ergoespirometria teve por objetivo selecionar voluntárias com alta discrepância na função cardiorrespiratória e metabólica, como o limiar anaeróbio e o volume consumido de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}). O teste foi realizado em esteira ergométrica (Super ATL Millenium®, Inbramed/Inbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil). A voluntária teve a atividade elétrica cardíaca monitorada através do eletrocardiograma (ECG) com nove derivações (MC5, DI, DII, V1-V6) e o consumo de oxigênio (O_2) monitorado por um analisador metabólico (Ultima™ CardiO2, Medical Graphics Corp., St. Paul, Minnesota, USA). Foi utilizado o protocolo de Bruce Modificado.

Os parâmetros fisiológicos avaliados no teste ergoespirométrico foram: ventilação pulmonar (VE), consumo de oxigênio (VO_2), produção de CO_2 (VCO_2), equivalente metabólico, equivalente ventilatório, limiar anaeróbio,

pressão arterial (PA), eletrocardiograma (ECG), frequência cardíaca (FC) e queda da FC no primeiro minuto.

A análise eletrocardiográfica foi realizada por sistemas bipolares e os sinais elétricos emitidos pela atividade cardíaca eram captados por eletrodos fixados na pele do tórax. O procedimento de preparo da pele iniciou-se com a tricotomia adequada, quando necessária, e a limpeza dos locais escolhidos foi realizada com gaze embebida em álcool, esfregando-a até conseguir um leve grau de eritema. Os eletrodos eram do tipo descartáveis (3M) e a colocação foi efetuada com a voluntária em posição ortostática.

Durante a realização do teste também foi utilizada a escala de percepção de esforço de Borg (1998) modificado para avaliar a percepção subjetiva de esforço.

3.7. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Sistólica

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi investigada utilizando os intervalos R-R (iRR) do registro eletrocardiográfico (ECG), enquanto que a análise da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) foi realizada utilizando os valores da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos pelo equipamento FINOMETER (Finapress, Inc). O objetivo deste teste é avaliar a influência da modulação autonômica sobre a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial (PA). Foi realizado por meio do software CardioSeries v2.1 – <http://sites.google.com/site/cardioseries>) que realiza as duas metodologias pretendidas, análise linear (análise espectral) e não linear (análise simbólica).

3.7.1. Registro da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial

O registro da frequência cardíaca (FC) para análise da variabilidade foi realizado em três momentos utilizando a derivação MC5 do eletrocardiograma: o primeiro envolveu um registro basal na posição supina; o segundo envolveu a realização do *Tilt Test*; e o terceiro quando a voluntária retornava à posição supina (MONTANO *et al.*, 1994). Esse teste tem por objetivo avaliar o balanço modulatório autonômico frente à mudança postural. A voluntária foi mantida em decúbito dorsal por 10 minutos e a coleta dos dados teve início logo em seguida por mais 10 minutos nessa posição. De forma ativa, a voluntária alternou sua postura adotando o ortostatismo, mantendo esta posição por 10 minutos. Por fim, novamente a voluntária retornou ativamente para a posição supina, na qual ficou por mais 10 minutos. A pressão arterial também foi registrada batimento a batimento por meio do sistema de registro por fotopletismografia digital, sistema FINOMETER, adquirido pelo laboratório junto à Universidade de São Paulo (Núcleo de Apoio à Pesquisa/NAP).

3.7.2. Análise Espectral – Método Linear

As análises da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) e da frequência cardíaca (VFC) foram realizadas por meio de um programa computacional (CardioSeries v2.1 <http://sites.google.com/site/cardioseries>), desenvolvido no Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Universidade de São Paulo, Brasil). Trechos de no mínimo 5 minutos de duração dentro dos 10 minutos de registro, onde os valores se mantiverem dentro de uma relativa estacionariedade, foram utilizados para análise. Os valores de iRR e PAS foram reamostrados em 3 Hz (3 valores a cada 300 ms) por interpolação cúbica do tipo spline, para regularização do

intervalo de tempo entre batimentos. As séries com valores interpolados de iRR e PAS foram divididas em segmentos com 256 valores cada, com sobreposição de 50% (Protocolo de Welch).

A estacionariedade dos valores de iRR e PAS de cada segmento foi examinada visualmente e aqueles com artefatos ou transientes, foram excluídos. Cada segmento estacionário de iRR e PAS foi submetido à análise espectral pela Transformada Rápida de Fourier (FFT) após janelamento do tipo Hanning. Os espectros de iRR foram integrados em bandas de baixa (LF: 0,04 – 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 – 0,5 Hz), com os resultados expressos em valores absolutos (ms^2) e unidades normalizadas (un), enquanto que os espectros de PAS foram integrados somente na banda de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15 Hz), com os resultados expressos em valores absolutos (mmHg^2) (TASK FORCE, 1996; VAN DE BORNE et al., 1997, BILLMAN, 2011).

Os valores normalizados foram obtidos através do cálculo da porcentagem da potência de LF e HF com relação à potência espectral total, menos a potência da banda de muito baixa frequência (VLF, <0.04 Hz) (VAN DE BORNE et al., 1997, BILLMAN, 2011). O procedimento de normalização foi realizado para minimizar as influências das variações da potência total nos valores absolutos dos componentes de LF e HF (MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996). Adicionalmente, a razão LF/HF foi calculada para avaliação do balanço simpato-vagal sobre o coração (MONTANO et al., 1994).

3.7.3. Análise Simbólica – Método não linear

A VFC também foi analisada por método não linear. Para a análise simbólica foi utilizado a metodologia conforme descrita anteriormente (PORTA et al., 2001), onde foi subtraído o menor iRR do maior iRR e o delta resultante

dividido por seis, gerando seis níveis com intervalos idênticos (0 a 5). Posteriormente, foi realizada a distribuição da série de iRR de acordo com a sua duração de tempo. Cada sequência simbólica foi constituída dos valores sequenciais de três iRR (uma trinca simbólica) que foram transformados em símbolos (0,1,2,3,4 e 5), conforme o nível em que cada valor de iRR se adequar. Para a análise final foram utilizados os seguintes padrões de trincas: 1) 0V: padrões sem variação, com três símbolos iguais, por exemplo (3,3,3) ou (1,1,1); 2) 1V: padrões com uma variação, padrões com dois símbolos consecutivos iguais e o símbolo restante diferente, por exemplo (4,5,5) e (1,1,2); 3) 2LV: padrões com duas variações, com os três símbolos formando uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (4,3,1) ou (2,3,5); e 4) 2UV: padrões com duas variações ao contrário, onde os três símbolos formarem um pico ou um vale, por exemplo, (2,4,2) ou (3,1,4). Estudos anteriores mostraram que 0V% representa a modulação autonômica cardíaca simpática, 2UV% a parassimpática (vagal) e 1V as duas modulações de forma simultânea (PORTA *et al.*, 2001; GUZZETTI *et al.*, 2005; PORTA *et al.*, 2007). Para a análise dos dados também foi utilizado o software CardioSeries v2.1 <http://sites.google.com/site/cardioseries>.

3.7.4. Sensibilidade Barorreflexa (Barorreflexo espontâneo)

Ainda no trecho de 10 minutos, a sensibilidade barorreflexa (SBR) espontânea foi avaliada no domínio do tempo, por meio do Método da Sequência, utilizando também o programa computacional CardioSeries v2.1. Foram utilizados para análise da SBR as séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de iRR e PAS. Estes trechos foram analisados em busca de sequências de quatro ou mais batimentos nos quais aumentos

progressivos da PAS acompanhavam aumentos progressivos do iRR, ou reduções progressivas da PAS acompanhavam reduções progressivas do iRR. Uma sequência barorreflexa era utilizada quando o coeficiente de correlação (r) entre os valores de PAS e iRR fosse maior ou igual a 0,8. A SBR foi determinada a partir da média da inclinação da reta da regressão linear entre os valores de PAS e iRR de cada sequência encontrada (BERTINIERI *et al.*, 1988; PARATI *et al.*, 1988; HEUSSER *et al.*, 2010).

3.8. Análise Estatística

Para a análise estatística foi elaborado uma planilha eletrônica e as informações foram analisadas através do programa eletrônico Sigma-Stat[®], versão 2.03. Em seguida, as variáveis normais e homogêneas, foram analisadas utilizando-se testes paramétricos. Na comparação entre dois grupos foi utilizado o teste " t " de Student. Quando a distribuição não era normal, foram utilizados testes não paramétricos, na comparação entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que P for menor que 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Estudo 1: Grupos de mulheres eutróficas sem (grupo controle) e com a SOP.

Em relação aos parâmetros antropométricos, os dois grupos foram semelhantes na estatura, no peso e no valor de índice de massa corporal (IMC). No entanto, os valores hemodinâmicos apresentaram diferenças na pressão arterial sistólica, diastólica e média, onde o grupo controle apresentou os maiores valores. Esses achados estão apresentados na tabela 1 e ilustrados na figura 1.

Tabela 1. Características e valores hemodinâmicos dos grupos sem (controle) e com a SOP.

	Controle	SOP
Características		
Idade, anos	31,2 ± 1,5	27,5 ± 1 ^a
Estatura, m	1,64 ± 1	1,62 ± 1,1
Peso, kg	64 ± 2,2	60,6 ± 1,1
IMC, kg/m ²	23,5 ± 0,6	22,9 ± 0,3
VO _{2pico} , ml/kg/min	33 ± 0,7	31,9 ± 0,7
Valores Hemodinâmicos		
FC (bpm)	75,6 ± 2,6	74,6 ± 2
PAS (mmHg)	107 ± 2,3	101 ± 2,2 ^a
PAD (mmHg)	72 ± 2,2	65,5 ± 2 ^a
PAM (mmHg)	83 ± 2	77 ± 2 ^a

Os valores estão expressos em médias ± EPM. Índice de massa corporal (IMC); consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}); Frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM). Diferença significativa $P < 0,05$, ^a vs Controle.

Figura 1. Valores hemodinâmicos no repouso dos grupos eutróficos sem (Controle) e com a SOP. Diferença significativa $P < 0,05$, ^a vs Controle.

Na análise linear da VFC por meio da análise espectral, os grupos não diferiram em nenhum parâmetro apontando, exceto as diferenças intra-grupo em relação ao *tilt test*. A análise simbólica da VFC os grupos foram semelhantes no componente de 2UV enquanto que no componente 0V foi encontrado uma diferença entre os grupos na posição de repouso final (supino 2). Os valores estão apresentados na tabela 2 e ilustrados nas figuras 2 e 3.

Tabela 2. Parâmetros da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise linear (espectral) não-linear (simbólica), calculados das series temporais dos intervalos R-R (iRR) dos grupos sem (controle) e com a SOP.

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	Controle	SOP	Controle	SOP	Controle	SOP
iRR, ms	883 ± 30	879 ± 20,6	717 ± 26,3 ^a	675 ± 28,8 ^b	916 ± 25 ^c	925 ± 19,6 ^d
Análise Spectral, iRR						
Variância, ms ²	2133 ± 279	2661 ± 349	1745 ± 265	2324 ± 325	2551 ± 366	3382 ± 414
LF, ms ²	646 ± 91	822 ± 112	642 ± 91	961 ± 150	713 ± 103	902 ± 147
LF, un	43,7 ± 3,6	46,7 ± 3,4	66 ± 3,5 ^a	69 ± 3,1 ^b	41,9 ± 3,7 ^c	41,9 ± 2,6 ^d
HF, ms ²	972 ± 168	1193 ± 214	446 ± 112	496 ± 117 ^b	995 ± 172	1357 ± 205 ^d
HF, un	56,2 ± 3,6	53,3 ± 3,4	33,9 ± 3,5 ^a	31 ± 3,1 ^b	58 ± 3,7 ^c	58,1 ± 2,6 ^d
Razão LF/HF	0,93 ± 0,1	1,14 ± 0,2	2,84 ± 0,5 ^a	3,25 ± 0,4 ^b	1,05 ± 0,2 ^c	0,81 ± 0,1 ^d
Análise Simbólica						
0V%	27,1 ± 2,7	22,6 ± 2,7	44,4 ± 3,6 ^a	46,8 ± 3,2 ^b	21,7 ± 3 ^c	31,4 ± 3,1 ^{d,e}
2UV%	18 ± 1,8	19,4 ± 1,6	7,5 ± 1,6 ^a	7,2 ± 0,9 ^b	20,3 ± 2,1 ^c	17,9 ± 1,9 ^d

Os valores estão expressos em médias ± EPM; iRR, intervalo entre as ondas R; un, unidades normalizadas; ms², milissegundos ao quadrado; LF, banda de baixa frequência; HF, banda de alta frequência. Diferença significativa P < 0,05

^a vs. supino 1 Controle, ^b vs supino 1 SOP, ^c vs tilt Controle, ^d vs tilt SOP, ^e vs supino 2 Controle.

Figura 2. Gráficos da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise linear (espectral) obtidos dos grupos sem (Controle) e com a SOP. Variância em ms², banda de baixa frequência (LF), banda de alta frequência (HF) ambos em unidades absolutas (ms²) e normalizada (un), durante os três momentos do teste.

Figura 3. Gráficos da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise não linear (simbólica) entre os grupos sem (controle) e com a SOP, durante os três momentos do teste. Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^e vs supino 2 < 25 kg/m².

A análise espectral da VPAS está apresentada na tabela 3 e na figura 4, os grupos são semelhantes na variância e na banda de LF, sendo diferentes apenas na banda de alta frequência (HF) no ortostatismo (tilt). Houve diferenças apenas entre as posições do teste.

Figura 4. Gráficos da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) na análise linear (espectral) entre os grupos sem (controle) e com a SOP, apresentando a variância e a banda de baixa frequência (LF), durante os três momentos do teste.

Tabela 3. Parâmetros da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS), pela análise linear (espectral), calculada das series temporais dos intervalos de pulso entre os grupos sem (controle) e com a SOP.

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	Controle	SOP	Controle	SOP	Controle	SOP
Variância, mmHg ²	22 ± 3,5	24,3 ± 2,2	32,7 ± 3,6	33,5 ± 2,7	24,8 ± 3	26,9 ± 3,1
LF, mmHg ²	6,6 ± 1,2	7,4 ± 0,8	16,3 ± 2,6 ^a	15,6 ± 2 ^b	7 ± 1,4 ^c	8,5 ± 1,1 ^b
HF, mmHg ²	3,3 ± 0,3	2,9 ± 0,3	6,2 ± 0,7 ^a	4,6 ± 0,4 ^{b, c}	3,3 ± 0,2 ^c	3,5 ± 0,5 ^b

Os valores estão expressos em médias ± EPM, mmHg² milímetro de mercúrio ao quadrado; LF banda de baixa frequência; HF banda de alta frequência. Diferença significativa (P< 0,05), ^a vs supino 1 Controle, ^b vs supino1 SOP, ^c vs tilt Controle, ^d vs tilt SOP, ^e vs supino 2 Controle.

Na análise da SBR espontânea os grupos também foram semelhantes em praticamente todos os parâmetros analisados, exceto no índice de efetividade do barorreflexo (BEI), na posição de repouso inicial (supino 1), em que o grupo controle apresentou um maior valor. A tabela 4 e figura 5 expõem esses valores.

Figura 5. Gráficos da análise da sensibilidade barorreflexa (SBR) espontânea, pelo método da sequência, entre os grupos sem (controle) e com a SOP, nos parâmetros de índice de efetividade do barorreflexo (BEI), ganho total (GANHO), momentos de taquicardia associados às respostas hipotensoras (DOWN) e bradicárdicas associado às respostas hipertensoras (UP). Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^a vs supino 1 < 25 kg/m².

Tabela 4. Parâmetros da análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência calculado das series temporais dos intervalos de pulso entre os grupos sem (controle) e com a SOP, subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC)

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	Controle	SOP	Controle	SOP	Controle	SOP
Número de rampas	85 ± 8,3	84,3 ± 7,3	96 ± 8,3	80 ± 5,7	85 ± 8,3	80,3 ± 7,9
BEI	0,7 ± 0,03	0,6 ± 0,02 ^a	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,03	0,7 ± 0,03	0,6 ± 0,02
UP, ms/mmHg	13,5 ± 1,4	18 ± 2	6,2 ± 1 ^a	8,3 ± 0,8 ^b	16 ± 2 ^c	19 ± 1,9 ^d
DOWN, ms/mmHg	15 ± 1,4	18,3 ± 1,6	7,5 ± 1 ^a	8,7 ± 0,9 ^b	17 ± 2 ^c	20,6 ± 2,1 ^d
GANHO, ms/mmHg	14,3 ± 1,4	18,3 ± 1,7	7 ± 1 ^a	8,5 ± 0,9 ^b	16,5 ± 2 ^c	20,4 ± 2,1 ^d

Os valores estão expressos em médias ± erro padrão da amostra. Índice de efetividade do barorreflexo (BEI); ganho total (GANHO); respostas hipotensoras associadas a respostas taquicárdicas (DOWN); e respostas hipertensoras associadas a respostas bradicárdicas (UP). Diferença significativa P < 0,05, ^a vs supino 1 Controle, ^b vs supino1 SOP, ^c vs tilt Controle, ^d vs tilt SOP, ^e vs supino 2 Controle.

Estudo 2: Grupos de mulheres com a SOP e subdividas pelo IMC SOP < 25kg/m² e SOP > 30kg/m².

O estudo contou com 60 voluntárias, todas com a Síndrome dos Ovários Policísticos, subdividas em dois grupos de acordo com o índice de massa corporal (IMC) sendo um grupo com IMC menor que 25 kg/m² consideradas eutróficas e outro grupo com IMC maior que 30 kg/m² consideradas obesas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2010).

A Figura 6 ilustra a diferença encontrada nos valores hemodinâmicos, e a tabela 5 apresenta as características dos grupos, dessa forma pode-se observar que os grupos são significativamente diferentes no peso, IMC, pressão arterial sistólica, diastólica e média, sendo que o grupo o maior IMC com os valores mais elevados. No exame laboratorial foi encontrada uma diferença nas concentrações de testosterona, sendo o grupo eutrófico com o maior valor, e diferença no triglicérides com o grupo obeso com o maior valor.

Figura 6. Valores hemodinâmicos no repouso dos grupos de mulheres com SOP.

Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^a vs $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Tabela 5. Características e valores hemodinâmicos dos grupos SOP, subdivididas pelo valor do IMC.

	$< 25 \text{ kg/m}^2$	$> 30 \text{ kg/m}^2$
Características		
Idade, anos	$27,5 \pm 1$	$30,2 \pm 1$
Estatura, m	$1,62 \pm 1,1$	$1,62 \pm 1,5$
Peso, kg	$60,6 \pm 1,1$	$90,3 \pm 2^a$
Relação C/Q	$0,8 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,01^a$
IMC, kg/m^2	$22,9 \pm 0,3$	$33,9 \pm 0,4^a$
Média da % gordura	$37 \pm 0,6$	$44,2 \pm 0,6^a$
$\text{VO}_{2\text{pico}}$, ml/kg/min	$31,9 \pm 0,7$	$25,3 \pm 0,6^a$
Exames Laboratoriais		
Testosterona, nmol/L	$106,6 \pm 11$	$80,3 \pm 7^a$
Glicemia	$81,6 \pm 1,5$	$84,2 \pm 1,4$
Colesterol Total, mg/dL	$171,6 \pm 6$	$185,8 \pm 6$
HDL, mg/dL	$49,8 \pm 2$	$45,4 \pm 2$
LDL, mg/dL	$102,7 \pm 5$	$116,1 \pm 4,7$
Triglicérides, mg/dL	$89 \pm 8,3$	$123,3 \pm 9,7^a$
Valores Hemodinâmicos		
FC (bpm)	$74,6 \pm 2$	77 ± 2
PAS (mmHg)	$101 \pm 2,2$	$109,5 \pm 2^a$
PAD (mmHg)	$65,5 \pm 2$	74 ± 2^a
PAM (mmHg)	77 ± 2	$86 \pm 1,6^a$

Os valores estão expressos em médias $\pm$ EPM. Relação cintura/quadril (relação C/Q); consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$); colesterol de alta densidade (HDL); colesterol de baixa densidade (LDL); frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM). Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^a vs $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Os valores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisados pela análise espectral e análise simbólica estão apresentados na tabela 6. Os grupos apresentaram diferenças no intervalo RR (iRR) nos dois momentos de repouso (supino 1 e supino 2), na variância e na banda de baixa frequência

(LF, ms^2) no repouso inicial (supino 1). Os valores foram maiores no grupo de mulheres eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$). Na análise simbólica apontada pelos componentes 0V e 2UV, os grupos foram diferentes no componente de 0V, representativo da modulação simpática, no repouso final (supino 2). Nessa análise os maiores valores foram encontrados para o grupo de mulheres obesas ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$). A Figura 7 ilustra os parâmetros espectrais dos grupos, e a Figura 8 os parâmetros da análise simbólica.

A análise da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) foi realizada pelo método linear. Os valores obtidos estão apresentados na tabela 7 e os gráficos ilustrados da figura 9. Os grupos foram diferentes apenas na banda de alta frequência (HF) durante o ortostatismo (tilt), nos demais parâmetros não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Para análise da sensibilidade barorreflexa (SBR) utilizou-se o método da sequência, os valores estão apresentados na tabela 8, e ilustrados na figura 10. O grupo de mulheres obesas apresentou valores significativamente reduzidos nos parâmetros de GANHO nos dois momentos de repouso do teste (supino 1 e supino 2), enquanto que nas repostas hipotensoras associadas a respostas taquicárdicas (DOWN) e nas repostas hipertensoras associadas a respostas bradicárdicas (UP) houveram diferenças apenas no repouso inicial (supino 1).

Tabela 6. Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise linear (espectral) e não linear (simbólica), calculados das series temporais dos intervalos R-R (iRR) obtidos nos grupos de SOP subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²
iRR, ms	879 ± 20,6	826 ± 18,5 ^a	675 ± 28,8	705 ± 13,3	925 ± 19,6	864 ± 17,1 ^e
Parâmetros espectrais, iRR						
Variância, ms ²	2661 ± 349	2256 ± 503 ^a	2324 ± 325	2286 ± 343	3382 ± 414	2880 ± 411 ^b
LF, ms ²	774 ± 112	655 ± 153 ^a	961 ± 150	696 ± 101	902 ± 147	848 ± 162
LF, un	46,7 ± 3,4	47,3 ± 2,9	69 ± 3,1 ^a	66,7 ± 2,6 ^b	41,9 ± 2,6 ^c	46,2 ± 2,8
HF, ms ²	1166 ± 214	960 ± 282	496 ± 117 ^a	445 ± 99	1357 ± 205 ^c	1264 ± 305 ^d
HF, un	53,3 ± 3,4	52,7 ± 2,9	31 ± 3,1 ^a	33,3 ± 2,6 ^b	58,1 ± 2,6 ^c	53,8 ± 2,8 ^d
Razão LF/HF	1,14 ± 0,2	1,11 ± 0,1	3,25 ± 0,4 ^a	2,77 ± 0,4 ^b	0,81 ± 0,1 ^c	1,04 ± 0,1 ^d
Parâmetros Simbólicos						
0V%	22,6 ± 2,7	29,3 ± 2,3	46,8 ± 3,2 ^a	54,9 ± 2,5 ^b	31,4 ± 3,1 ^{a, c}	38,2 ± 2,8 ^{b, d, e}
2UV%	19,4 ± 1,6	17,8 ± 2,1	7,2 ± 0,9 ^a	6,3 ± 0,6 ^b	17,9 ± 1,9 ^c	16,7 ± 1,8 ^d

Os valores estão expressos em médias ± EPM; iRR intervalo entre ondas R; un unidades normalizadas; ms² milissegundos ao quadrado; LF banda de baixa frequência; HF banda de alta frequência. Diferença significativa P < 0,05, ^a vs supino 1 < 25kg/m², ^b vs supino 1 >30kg/m², ^c vs tilt < 25kg/m², ^d vs tilt > 30kg/m², ^e vs supino 2 < 25kg/m².

Figura 7. Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisada na análise linear (espectral), entre os grupos de SOP subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC). Variância em ms², banda de baixa frequência (LF) e banda de alta frequência (HF), com valores absolutos em milissegundos ao quadrado (ms²) e unidades normalizadas un) durante os três momentos do teste. Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^a vs supino 1 <25kg/m², ^e vs supino 2 <25kg/m².

Figura 8. Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na análise não linear (simbólica) entre os grupos de SOP subdivididos pelo índice de massa corporal (IMC), durante os três momentos do teste. Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^e vs supino 2 $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Figura 9. Gráficos da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) na análise linear (espectral) entre os grupos de SOP subdivididos pelo índice de massa corporal (IMC). Apresentando a variância total do espectro, e a banda de baixa frequência (LF), durante os três momentos do teste.

Tabela 7. Parâmetros da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) pela análise linear (espectral), calculado das series temporais dos intervalos de pulso obtidos nos grupos de SOP, subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²
Variância, mmHg ²	24,3 ± 2,2	20,2 ± 1,9	33,5 ± 2,7 ^a	31,2 ± 2,1 ^b	26,9 ± 3,1 ^c	23,5 ± 2,1 ^d
LF, mmHg ²	7,4 ± 0,8	6,1 ± 0,7	15,6 ± 2 ^a	13,5 ± 1,4 ^b	8,5 ± 1,1 ^c	6,9 ± 0,9 ^d
HF, mmHg ²	2,9 ± 0,3	3 ± 0,2	4,6 ± 0,4 ^a	3,6 ± 0,3 ^c	3,5 ± 0,5 ^c	3 ± 0,3

Os valores estão expressos em médias ± EPM, mmHg² milímetro de mercúrio ao quadrado; LF banda de baixa frequência; HF banda de alta frequência. Diferença significativa (P< 0,05), ^a vs supino 1 < 25kg/m², ^b vs supino 1 >30kg/m², ^c vs tilt < 25kg/m², ^d vs tilt >30kg/m², ^e vs supino 2 <25kg/m².

Figura 10. Gráficos da análise da sensibilidade barorreflexa, pelo método da sequência, entre os grupos de de SOP. Nos parâmetros de índice de efetividade do barorreflexo (BEI), ganho total (GANHO), respostas hipotensoras associadas a respostas taquicárdicas (DOWN) e respostas hipertensoras associadas a respostas bradicárdicas (UP), durante os três momentos do teste. Diferença significativa quando $P < 0,05$, ^a vs supino 1 < 25kg/m², ^e vs supino 2 < 25kg/m².

Tabela 8. Parâmetros da análise da sensibilidade barorreflexa pelo método da sequência calculado das series temporais dos intervalos de pulso nos grupos de SOP, subdivididas pelo índice de massa corporal (IMC).

	Supino 1		Tilt		Supino 2	
	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²	< 25 kg/m ²	> 30 kg/m ²
Número de rampas	84,3 ± 7,3	93,7 ± 7,7	80 ± 5,7	85,7 ± 5,8	80,3 ± 7,9	75,2 ± 6,6
BEI	0,6 ± 0,02	0,6 ± 0,03	0,5 ± 0,03 ^a	0,5 ± 0,03	0,6 ± 0,02 ^c	0,6 ± 0,03
UP, ms/mmHg	18 ± 2	11,7 ± 1,2 ^a	8,3 ± 0,8 ^a	8,5 ± 0,7 ^b	19 ± 1,9 ^c	14,2 ± 1,5 ^d
DOWN, ms/mmHg	18,3 ± 1,6	12,7 ± 1,4 ^a	8,7 ± 0,9 ^a	8,1 ± 0,8 ^b	20,6 ± 2,1 ^c	15,7 ± 1,4 ^{b, d}
GANHO, ms/mmHg	18,3 ± 1,7	12,3 ± 1,3 ^a	8,5 ± 0,9 ^a	8,2 ± 0,8 ^b	20,4 ± 2,1 ^c	14,9 ± 1,4 ^{d, e}

Os valores estão expressos em médias ± erro padrão da amostra. Índice de efetividade do barorreflexo (BEI); ganho total (GANHO); respostas hipotensoras associadas a respostas taquicárdicas (DOWN); e respostas hipertensoras associadas a respostas bradicárdicas (UP). Diferença significativa P < 0,05, ^a vs supino 1 < 25kg/m², ^b vs supino1 >30kg/m², ^c vs tilt < 25kg/m², ^d vs tilt > 30kg/m², ^e vs supino 2 < 25kg/m².

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Estudo 1: Comparação entre os grupos de mulheres eutróficas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) sem (grupo controle) e com a SOP.

Os grupos apresentaram valores semelhantes na maioria das análises da modulação autonômica, enquanto que apresentaram diferenças nos valores hemodinâmicos.

Diferentemente dos estudos encontrados na literatura sobre a VFC em mulheres com a SOP (YILDIRIR et al., 2006; TEKIN et al., 2008; DE SÁ et al., 2011; DE SÁ et al., 2013; DI DOMENICO et al., 2013; SARANYA et al., 2014; KUPPUSAMY et al., 2015), o presente estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos de mulheres sem e com a SOP. Nesse sentido uma possível explicação para esse achado seria a diferença de idade entre essas mulheres. No presente estudo o grupo SOP é mais jovem que o grupo controle, e nos estudos encontrados na literatura os grupos apresentavam idades semelhantes. Sugerindo assim que essa diferença de idade para menos nas mulheres com SOP pode ter causado um efeito protetor nessas mulheres. Nesse aspecto é necessária uma maior investigação sobre o assunto, se as mulheres mais jovens com SOP poderiam apresentar uma VFC semelhante a mulheres sem a SOP mais velhas.

Dentre os estudos encontrados, em apenas um deles os grupos apresentavam idades distintas (SOP $27,9 \pm 6,1$ e Controle $31,4 \pm 6,5$; $p = 0,034$) e os grupos foram similares na banda de LF em unidades absolutas (ms^2) (YILDIRIR et al., 2006). Por sua vez, Saranya e colaboradores (2014), apresentaram grupos de mulheres sem e com a SOP com idades semelhantes e

IMC distintos (Controle $21,98 \pm 2,5$ e SOP $27,09 \pm 4,1$) e encontraram uma correlação positiva entre a razão LF/HF e o IMC. Contudo os autores não realizaram a correção do peso para fazer as análises. Com isso é possível que o sobrepeso possa ter influenciado nos achados da VFC e não a SOP.

Em nosso estudo, também realizamos a análise da VFC utilizando uma ferramenta não linear e apenas encontramos uma diferença entre os grupos na posição supino 2 em relação às variações 0V, sendo o maior valor no grupo de mulheres com SOP. Este achado sugere que as mulheres com a SOP apresentariam um rearranjo neural distinto das mulheres sem a SOP ao retornar à posição supina. Nesse sentido, o grupo SOP mostrou uma maior modulação simpática em comparação ao grupo controle, corroborando com os achados da literatura.

É importante ressaltar que em relação à análise simbólica, a literatura ainda é incipiente e somente foi encontrado um estudo realizado em mulheres com SOP. Entretanto, os autores analisaram apenas o efeito do exercício físico aeróbio nessas mulheres, e apontaram que após 16 semanas de treinamento os valores de 0V foram menores no grupo treinado (basal $17,82 \pm 8,66$ e após 16 semanas $8,64 \pm 6,73$), mostrando desta forma, os efeitos benéficos do exercício na modulação autonômica avaliada pela análise simbólica (DE SÁ et al., 2016). Todavia, apesar de existir esse estudo não há como comparar os resultados, dado as diferenças metodológicas.

Além da VFC, a variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) também é uma ferramenta que fornece informações indiretas da modulação autonômica relacionadas à regulação simpática vascular (PARATI et al., 1995; STAUSS, 2007). Muitos estudos utilizam a monitorização ambulatorial da pressão

arterial (MAPA) para avaliar a VPA de forma mais grosseira, através de coletas registradas por 24 horas. Nesse caso, é possível detectar que a VPA pode ser influenciada por diversos fatores como, o ciclo sono/vigília, a atividade vasomotora, a ventilação, a rigidez das artérias e fatores hormonais, ambientais, entre outros (PARATI et al., 1990; DAFFONCHIO et al., 1995; NARKIEWICZ et al., 2002; MANCIA, 2012). No entanto, o registro contínuo dos pulsos da PA batimento-a-batimento com o equipamento Finometer nos proporciona um registro mais detalhado, onde é possível avaliar a influência autonômica simpática sobre a VPA (GUELEN et al., 2003; SCHUTTE et al., 2003; SCHUTTE et al., 2004). Nesse caso, a banda de LF representa o componente modulatório autonômico simpático vascular, enquanto que a banda de HF relaciona-se com a ação dos efeitos mecânicos da respiração (PARATI et al., 1995; STRAUSS, 2007). Estudos prévios relatam que um aumento da VPA é encontrado na hipertensão e associa-se ao aumento de risco cardiovascular (MANCIA et al, 1983; MANCIA, 1983; ROTHWELL et al, 2010).

Nesse sentido, os valores da VPAS entre os grupos sem e com a SOP apresentaram parâmetros espectrais semelhantes. Na literatura não há estudos sobre a VPAS em mulheres com a SOP nessas condições, e os encontrados que apresentaram alterações que ocorreram em indivíduos com alguma doença cardiovascular associada. Nesse caso, por mais que a SOP apresente maiores riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, as mulheres do presente estudos são saudáveis e não fazem o uso de nenhuma medicação, sugerindo então que a SOP por si não altera a VPAS. Contudo, mais estudos serão necessários para confirmar esse achado.

Outro mecanismo que influencia o controle autonômico cardiovascular é o barorreflexo. Os barorreceptores estão localizados nos seios carotídeos e no arco da aorta (ACCORSI-MENDONÇA et al, 2005). Eles respondem aos estiramentos nas paredes arteriais, sendo sensíveis às mudanças na PA. Quando ativado, o reflexo gera impulsos nervosos para o sistema nervoso central (SNC) ocasionando ajustes autonômicos, sendo eles de estímulo excitatório vagal e estímulo inibitório simpático, influenciando a contratilidade da musculatura cardíaca, a frequência cardíaca e a resistência vascular para manter os níveis basais da PA (THAMES et al, 1982; KEYL et al., 2001; GUYTON & HALL, 2011).

A sensibilidade barorreflexa (SBR) espontânea corresponde ao índice de ativação do barorreflexo nas flutuações espontâneas da PAS batimento-a-batimento, podendo ser analisada no domínio do tempo, pelo método da sequência, que corresponde à sequência de três ou mais batimentos em que se tem o aumento da PA seguido de um aumento dos intervalos RR, ou a diminuição da PA seguido de uma diminuição no intervalo RR (DI RIENZO et al. 1985; BERTINIERI *et al.*, 1988; PARATI *et al.*, 1988; PARATI et al., 2001; HEUSSER *et al.*, 2010).

Em situações patológicas, como a hipertensão, estudos apontam que a SBR está reduzida, da mesma forma que a VFC, assim como em outras situações fisiopatológicas, como o pós-infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca, sendo um preditor de mortalidade nesses indivíduos (LA ROVERE et al., 1988; MORTARA et al., 1997; LA ROVERE et al., 1998; KOUCHAKI et al., 2014). Além disso, a SBR pode ser considerada um elo entre a modulação da VPA e da VFC (PARATI et al, 1987; TRIEDMAN & SAUL, 1994). Afinal, a SBR representa

predominantemente a regulação vagal cardíaca, enquanto a VPA apresenta as informações sobre a regulação simpática. (LAITINEN et al, 1999).

Quando analisado entre os grupos, não foi encontrado diferenças entre eles. Sugerindo que a SOP não seja responsável pelas alterações do barorreflexo, concordando com este achado, um estudo em mulheres sem e com a SOP, com IMC similares, não apresentaram diferença nos valores da SBR espontânea (LAMBERT et al., 2015; KILIT & KILIT, 2017). Frequentemente, essas mulheres apresentam outras características, como a obesidade e o diabetes tipo 2. Nesse caso, possivelmente essas doenças podem alterar a SBR nessas mulheres, afinal alguns estudos na literatura apontam uma correlação positiva entre o prejuízo na SBR e o incremento de peso (SLEIGHT et al., 1975; TANK et al., 2004; INDUMATHY et al., 2015). Da mesma forma, também encontramos estudos apontando uma alteração da modulação em indivíduos diabéticos (ROWAIYE et al., 2013).

Uma limitação dessa primeira parte do estudo foi, a não realização do exame laboratorial no grupo controle para comparar os valores de glicose, testosterona, insulina, resistência à insulina, que poderiam explicar o motivo desses grupos serem semelhantes. Nesse contexto, os achados do presente estudo são contraditórios com os encontrados na literatura, por apontarem que a SOP por si só não é responsável pela alteração na modulação autonômica, analisados pelas VFC, VPAS e SBR espontânea, sugerindo assim que é preciso ter alguma outra comorbidade associada para então alterar a modulação autonômica nessas mulheres.

Estudo 2: Comparação entre os grupos de mulheres com a SOP eutróficas (IMC < 25kg/m²) e obesas (IMC > 30kg/m²).

O grupo de mulheres obesas apresentou diferenças principalmente na SBR espontânea, sugerindo um possível prejuízo desse reflexo. Nas demais análises da modulação autonômica houve poucas diferenças entre os grupos.

O grupo de mulheres obesas (IMC > 30kg/m²) apresentou valores de PAS, PAD e PAM mais elevados em comparação ao grupo de mulheres eutróficas (IMC > 25kg/m²). Por mais que ambas ainda estivessem dentro da normalidade dos valores hemodinâmicos, uma possível explicação para essa diferença na PA parece ser a obesidade, que é uma condição multifatorial que predispõe o indivíduo ao aumento de mecanismos pró-inflamatórios no organismo, podendo ocasionar um aumento da resistência vascular, promovendo a elevação da PA (KOTCHEN, 2010; HUXLEY et al., 2010; NOBRE, 2013; ELLULU et al., 2016).

Nesse sentido, como a SOP pode promover nessas mulheres um risco elevado para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diversos estudos já compararam a VFC entre mulheres sem e com a SOP. Com isso constataram uma VFC reduzida nas mulheres com a SOP em comparação as mulheres sem a síndrome (YILDIRIR et al., 2006; TEKIN et al., 2008; DE SÁ et al., 2011; DE SÁ et al., 2013; DI DOMENICO et al., 2013; SARANYA et al., 2014; KUPPUSAMY et al., 2015). Contudo, diferentemente da maioria dos estudos encontrados na literatura, o presente estudo comparou dois grupos de mulheres com a SOP para investigar se o aumento do IMC promoveria alterações no controle autonômico cardiovascular, avaliando a variabilidade da frequência cardíaca, da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa.

Os resultados do presente estudo apontaram algumas diferenças. Na análise linear (análise espectral) da VFC, foi constatada a redução da variância total e das oscilações da banda de LF em unidades absolutas (ms^2) no grupo obeso em relação ao grupo eutrófico. Embora sem diferenças estatísticas em muitos casos, os valores obtidos, tanto na posição supina quanto durante o *tilt test*, estão mais elevados no grupo de mulheres eutróficas, exceto no balanço simpato/vagal no repouso final. Uma informação interessante é que no presente estudo não foi avaliada a concentração de noradrenalina em nenhum grupo. Contudo, a literatura apresenta que os mecanismos desencadeados pela obesidade podem estar associados a uma resposta reduzida modulatória do sistema simpático, mesmo que encontradas altas concentrações de noradrenalina nessas mulheres (PICCIRILLO et al., 1996; PICCIRILLO et al., 1998). Esse resultado sugere uma elevada atividade simpática que resulta em diminuição da VFC correspondente à banda de LF, possivelmente pelo excesso de estímulo.

De fato, há poucos estudos na literatura acerca da obesidade e SOP, sendo eles contraditórios. Alguns a apontam como um agravante dos sintomas de resistência à insulina e das disfunções ovulatórias (YILDIRIR, et al., 2006; TEKIN et al., 2008; LIM et al., 2012; LIM et al., 2013; LUQUE – RAMIREZ & ESCOBAR-MORREALE, 2014; KUPPUSAMY et al., 2015), e/ou até como um fator negativo na variabilidade da frequência cardíaca (DE SÁ et al., 2011; SARAYA et al., 2014; KUPPUSAMY et al., 2015). Entretanto, recentes estudos sugeriram que não há relação entre a obesidade e a modulação autonômica (DI DOMENICO et al., 2013; LAMBERT et al., 2015).

Por outro lado, outros estudos apontam resultados diferentes, sugerindo que a obesidade associada ou não à SOP pode estar relacionada com a

alterações na modulação autonômica cardíaca dessas mulheres. Nesse caso, indivíduos sem a síndrome tiveram uma redução da VFC com o incremento do peso (LAEDERACH-HOFMANN et al., 2000, SZTAJVEL et al., 2009). Outros estudos, por sua vez, mostraram a redução apenas nos valores da banda LF (SPRAUL et al., 1993; PICCIRILLO et al., 1996; CHRISTOU et al., 2004; LANSDOWN & RESS, 2012; MESSINA et al., 2013), HF (ROSSI et al., 1989; KARASON et al., 1999; NAGAI et al., 2003) ou em ambas (AMANO et al 2001; SZTAJVEL et al., 2009; TRIGGIANI et al., 2017).

Um recente estudo realizado em nosso laboratório mostrou a diferença de valores das bandas LF e HF em unidades absolutas e normalizadas em mulheres saudáveis e sedentárias, divididas em eutróficas, sobrepeso e obesidade. Nesse caso, foi constatado que o grupo obeso apresentava os menores valores nos parâmetros das bandas LF e HF (DI SACCO et al., 2015). Adicionalmente, estudos apontaram ainda uma possível relação entre a SBR e os valores da banda de LF. Sugerindo que essa banda forneceria também informações de um índice da atividade simpática na modulação do barorreflexo. Com isso, a menor sensibilidade do barorreflexo poderia refletir em reduções nos valores de LF (RADAELLI et al., 1994; PICCIRILLO et al., 1998).

Outra possível explicação foi apontada por um estudo realizado em indivíduos com obesidade mórbida, o qual os autores relacionaram a redução da VFC como um fator de risco para a insuficiência cardíaca (IC), visto que as modulações autonômicas desses voluntários estavam semelhantes à dos pacientes de IC (SZTAJVEL et al., 2009). Dessa forma, os baixos valores da banda de LF em unidades absolutas poderiam ser explicados por uma combinação de fatores, sendo uma ativação excessiva e crônica do sistema

simpático, como apontado anteriormente, somado a um prejuízo na sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos, e também a uma falha na integridade da inervação simpática (GALINIER et al., 2000).

Outro achado interessante, é que ao exame laboratorial foi encontrada uma diferença significativa na concentração de testosterona entre essas mulheres, sendo que o grupo eutrófico apresentou o maior valor. Esse achado é diferente do que se têm na literatura (GAMBINERI et al., 2001; LIM et al., 2013). No entanto, é importante ressaltar que em alguns estudos clínicos e experimentais, o aumento da testosterona foi apontado como causa da elevada modulação autonômica simpática cardíaca (MACLUSKY & NAFTOLIN, 1981; ARNOLD & GORSKI, 1984; SVERRISDOTTIR et al., 2008; WU et al., 2009; DUTRA et al., 2013; NOHARA et al., 2013).

Nas mulheres do presente estudo não foram encontradas diferenças entre os grupos no balanço simpato-vagal, representado pela razão LF/HF. Dessa forma, é possível sugerir que a testosterona não influenciou no aumento da modulação simpática nessas mulheres. Por outro lado, na análise não linear, por meio da análise simbólica, observamos que o grupo de mulheres eutróficas apresentou menores valores para o parâmetro 0V, que representa a modulação simpática. Esse resultado é inusitado, uma vez que na literatura são encontrados estudos em que ocorrem resultados similares entre as análises espectral e simbólica (GUZZETI et al., 2005; PORTA et al., 2007; FRANCICA et al., 2015). Contudo, no presente estudo os resultados foram distintos entre as análises, uma vez que os grupos apresentaram tendências discrepantes entre a banda de LF (ms^2) e as oscilações 0V na posição supina 1. Nesse caso, mais estudos deverão ser realizados para definir qual a melhor forma de análise, linear ou não linear, para

essa situação. É possível que quando o sistema simpático esteja com uma ativação muito alta, ocasionando a redução da VFC, a análise não linear, no caso a simbólica, seja a melhor opção a ser empregada.

Já na análise da VPAS, apesar do grupo de mulheres obesas apresentar uma tendência de redução nos valores quando comparado ao grupo eutrófico, esses valores não foram significativos. Isso pode sugerir que o aumento da gordura corporal não interfere na modulação da VPAS. No entanto, existem poucos estudos que abordaram a obesidade e a análise da VPAS em humanos, e os resultados são muito divergentes. Nesse caso, alguns resultados apontam um aumento da VPAS com o incremento de peso (PICCIRILLO et al., 1998; LUCINI et al., 2013), enquanto outros indicam uma redução da VPA (QUILLIOT et al., 2001). Esses estudos sugeriram que modificações na sensibilidade barorreflexa poderiam justificar essas alterações. Entretanto, em nosso estudo, apesar do grupo obeso apresentar diminuição na SBR, a VPAS, aparentemente, não foi afetada. Portanto, esse tema merece um maior aprofundamento futuro, inclusive do nosso laboratório.

Em relação à SBR espontânea, como apontado acima, apresentou diferenças significativas entre os grupos SOP. Os menores valores foram encontrados no grupo obeso, sugerindo um possível prejuízo da SBR espontânea nessas mulheres. Esses resultados diferem de estudo anterior (LAMBERT et al., 2015), os quais investigaram a SBR entre mulheres sem e com a SOP, e não encontraram diferenças entre os grupos. Contudo, isso pode ter ocorrido em razão dos grupos estudados não apresentarem diferenças de IMC (SOP $31,3 \pm 1,5$ e controle $33 \pm 1,4$), sugerindo assim que a obesidade é a responsável pela diminuição na SBR espontânea, assim como observado quando comparamos os

grupos de eutróficas. Essa afirmação é baseada em estudo recente (INDUMATHY et al., 2015) que mostrou que mulheres sem a SOP, quando divididas em eutróficas, sobrepeso e obesas, apresentam diferenças significativas na SBR, evidenciado uma correlação negativa com o incremento do peso, e de forma independente com outros fatores.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os resultados apontados nos grupos de mulheres com e sem a SOP não evidenciaram qualquer diferença entre os grupos, sugerindo que em mulheres eutróficas, a SOP não interfere nos parâmetros avaliados.

Por sua vez, no segundo estudo constatamos que a obesidade promove, principalmente, um prejuízo na SBR espontânea. Além disso, no presente estudo a obesidade atenuou os valores de variância total e da banda de LF em valores absolutos, enquanto que na análise simbólica foi constatado que a obesidade foi responsável por maiores valores das oscilações 0V. Esse resultado discrepante pode indicar que diferenças na especificidade das duas ferramentas. Contudo, não encontramos diferenças na análise da VPAS que pode estar relacionado com os elevados níveis de testosterona observados nas mulheres eutróficas com a SOP. Nesse sentido, mais estudos deverão ser realizados para investigar os efeitos das alterações metabólicas e hormonais nessas mulheres e a associação dessas alterações com o controle autonômico cardiovascular.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

ACCORSI-MENDONÇA D, CAALMADO CEL, FERNANDES LG, MACHADO BH. Controle neural da circulação e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, v. 12, n. 4, p. 235-241, 2005.

AKSELROD, S. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*, v. 249, n. 4 Pt 2, p. H867-75, Oct 1985. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4051021> >.

AKSELROD, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, v. 213, n. 4504, p. 220-2, Jul 1981. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6166045> >.

ALEXIOU, E. et al. Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. *Horm Mol Biol Clin Investig*, v. 29, n. 3, p. 105-111, Mar 2017. ISSN 1868-1891. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099123> >.

AMANO, M. et al. Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc*, v. 33, n. 8, p. 1287-91, Aug 2001. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11474328> >.

ARNOLD, A. P.; GORSKI, R. A. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, v. 7, p. 413-42, 1984. ISSN 0147-006X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6370082> >.

AZEVEDO, M. F. et al. [Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risk factors]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 33, n. 1, p. 31-6, Jan 2011. ISSN 1806-9339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625791> >.

BERTINIERI, G. et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol*, v. 254, n. 2 Pt 2, p. H377-83, Feb 1988. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3344828> >.

BHATHENA, R. K. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*, v. 31, n. 2, p. 105-10, 2011. ISSN 1364-6893. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281021> >.

BILLMAN, G. E. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*, v. 2, p. 86, 2011. ISSN 1664-042X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22144961> >.

BOER-MARTINS, L. et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*, v. 10, p. 24, Mar 2011. ISSN 1475-2840. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426540> >.

BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 2, p. 168-75, Feb 2003. ISSN 1524-4636. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588755> >.

BONORA, E. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: The Bruneck study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 318-24, Feb 2007. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259501> >.

BOULMAN, N. et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 5, p. 2160-5, May 2004. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126536> >.

CARTHY, E. R. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. **Ann Med Surg (Lond)**, v. 3, n. 1, p. 2-7, Mar 2014. ISSN 2049-0801. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568776> >.

CASCELLA, T. et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 11, p. 4395-400, Nov 2006. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940454> >.

CHRISTOU, D. D. et al. Increased abdominal-to-peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 287, n. 4, p. H1530-7, Oct 2004. ISSN 0363-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178547> >.

CLELAND, S. J. et al. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 25, n. 3-4, p. 175-84, 1998 Mar-Apr 1998. ISSN 0305-1870. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590566> >.

COOKE, W. H. et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. **J Physiol**, v. 517 (Pt 2), p. 617-28, Jun 1999. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332107> >.

COSAR, E. et al. Resting metabolic rate and exercise capacity in women with polycystic ovary syndrome. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 101, n. 1, p. 31-4, Apr 2008. ISSN 0020-7292. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082748> >.

COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. [Adipose tissue and adipokines]. **Acta Med Port**, v. 19, n. 3, p. 251-6, 2006 May-Jun 2006. ISSN 1646-0758. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234088> >.

CUSSENS, A. J.; STUCKEY, B. G.; WATTS, G. F. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. **Atherosclerosis**, v. 185, n. 2, p. 227-39, Apr 2006. ISSN 0021-9150. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16313910> >.

DAFFONCHIO, A. et al. Sympathetic, parasympathetic and non-autonomic contributions to cardiovascular spectral powers in unanesthetized spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**, v. 13, n. 12 Pt 2, p. 1636-42, Dec 1995. ISSN 0263-6352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8903624> >.

DE SÁ, J. C. et al. [Heart rate variability as a method of assessing the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 35, n. 9, p. 421-6, Sep 2013. ISSN 1806-9339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217571> >.

DE SÁ, J. C. et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol**, v. 27, n. 6, p. 443-7, Jun 2011. ISSN 1473-0766. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645891> >.

DI DOMENICO, K. et al. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? **Fertil Steril**, v. 99, n. 1, p. 286-92, Jan 2013. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23025880> >.

DI SACCO T. H. R. et al. Effects of Physical Training on Cardiac Modulation in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals: A Comparative Study. **J Nutr Food Sci**, v.5, n. 6, p. 1-7, Nov 2015.

DUNAIF, A. et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38, n. 9, p. 1165-74, Sep 1989. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2670645> >.

DUTRA, S. G. et al. Cardiac autonomic modulation is determined by gender and is independent of aerobic physical capacity in healthy subjects. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e77092, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24098577> >.

EL HAYEK, S. et al. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. **Front Physiol**, v. 7, p. 124, 2016. ISSN 1664-042X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092084> >.

ELLULU, M. S. et al. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. **Int J Cardiol**, v. 215, p. 318-24, Jul 2016. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128554> >.

FRANCICA, J. V. et al. Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 15, p. 105, Sep 2015. ISSN 1471-2261.

Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420632> >.

FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v. 333, n. 13, p. 853-61, Sep 1995. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651477> >.

GALINIER, M. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 21, n. 6, p. 475-82, Mar 2000. ISSN 0195-668X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10681488> >.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 72, n. 2, p. 219-20, May 2006. ISSN 0168-8227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310881> >.

GENTON, L. et al. [Evaluation of the nutritional state of patients in emergency services: contribution in measurement of body composition]. **Rev Med Suisse Romande**, v. 122, n. 7, p. 329-32, Jul 2002. ISSN 0035-3655. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12212488> >.

GERRITSEN, J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: The Hoorn Study. **Diabetes Care**, v. 24, n. 10, p. 1793-8, Oct 2001. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574444> >.

GONZÁLEZ, F. et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 1, p. 336-40, Jan 2006. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249279> >.

GRASSI, G. et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. **Circulation**, v. 97, n. 20, p. 2037-42, May 1998. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610534> >.

GRIFFIN, I. J. et al. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. **Acta Paediatr**, v. 84, n. 5, p. 536-43, May 1995. ISSN 0803-5253. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633150> >.

GROUP, R. E. A.-S. P. C. W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, v. 19, n. 1, p. 41-7, Jan 2004. ISSN 0268-1161. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688154> >.

GUELEN, I. et al. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. **Blood Press Monit**, v. 8, n. 1, p. 27-30, Feb 2003. ISSN 1359-5237. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511111> >.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604933> >.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-70, Jul 2005. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027252> >.

GUZZETTI, S. et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. **J Hypertens**, v. 6, n. 9, p. 711-7, Sep 1988. ISSN 0263-6352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183374> >.

GUYTON & HALL. Tratado de fisiologia médica. 11ª Ed. Manole, 2011.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, Mar 1996. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068> >.

HEUSSER, K. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 55, n. 3, p. 619-26, Mar 2010. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101001> >.

HOEGER, K. M. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome. **Semin Reprod Med**, v. 26, n. 1, p. 93-100, Jan 2008. ISSN 1526-8004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18181087> >.

HUXLEY, R. et al. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. **Eur J Clin Nutr**, v. 64, n. 1, p. 16-22, Jan 2010. ISSN 1476-5640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654593> >.

INDUMATHY J. et al. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, body fat mass and altered cardiometabolic profile in pre-obesity and obesity. **Metabolism**, v. 64, n. 12, p. 1704-14, Dez 2015.doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.009

International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). International Standards for Anthropometric Assessment. Austrália. 2001. p. 131

KAAJA, R. J.; PÖYHÖNEN-ALHO, M. K. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. **J Hypertens**, v. 24, n. 1, p. 131-41, Jan 2006. ISSN 0263-6352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331111> >.

KARASON, K. et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. **Am J Cardiol**, v. 83, n. 8, p. 1242-7, Apr 1999. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10215292> >.

KAROLI, R. et al. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. 6, p. 1004-8, Nov 2012. ISSN 2230-8210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226652> >.

KELLY, C. J. et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 2, p. 742-6, Feb 2002. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836314> >.

KEYL, C. et al. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. **J Appl Physiol (1985)**, v. 91, n. 1, p. 283-9, Jul 2001. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408442> >.

KILIT, C.; PAŞALI KILIT, T. Heart rate variability in normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. **Anatol J Cardiol**, v. 17, n. 5, p. 404-409, May 2017. ISSN 2149-2271. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315565> >.

KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 59, n. 4, p. 256-62, Feb 1987. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812275> >.

KOSKINEN, T. et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. **Diabet Med**, v. 26, n. 4, p. 354-61, Apr 2009. ISSN 1464-5491. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388964> >.

KOTCHEN, T. A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. **Am J Hypertens**, v. 23, n. 11, p. 1170-8, Nov 2010. ISSN 1941-7225. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706196> >.

KOUCHAKI Z. et al. Assessment of baroreflex sensitivity by continuous noninvasive monitoring of peripheral and central aortic pressure. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. p. 2940-3, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25570607> >

KUPPUSAMY, S. et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in patients with polycystic ovary syndrome. **Endocr Res**, v. 40, n. 1, p. 37-43, 2015. ISSN 1532-4206. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866562> >.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet**, v. 351, n. 9101, p. 478-84, Feb 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482439> >.

LA ROVERE, M. T. et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. **Circulation**, v. 107, n. 4, p. 565-70, Feb 2003. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12566367> >.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. **Circulation**, v. 78, n. 4, p. 816-24, Oct 1988. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3168190> >.

LAEDERACH-HOFMANN, K.; MUSSGAY, L.; RÜDDEL, H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. **J Endocrinol**, v. 164, n. 1, p. 59-66, Jan 2000. ISSN 0022-0795. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607938> >.

LAITINEN, T. et al. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. **Am J Physiol**, v. 276, n. 4 Pt 2, p. H1245-52, Apr 1999. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199849> >.

LAMBERT, E. A. et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 83, n. 6, p. 812-9, Dec 2015. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926334> >.

LAMBERT, G. W. et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. **Pharmacol Ther**, v. 126, n. 2, p. 159-72, May 2010. ISSN 1879-016X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171982> >.

LANSDOWN, A.; REES, D. A. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 77, n. 6, p. 791-801, Dec 2012. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882204> >.

LEGRO, R. S. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 28, n. 1, p. 99-109, Mar 2001. ISSN 0889-8545. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11293007> >.

LICHT, C. M.; DE GEUS, E. J.; PENNINX, B. W. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 6, p. 2484-93, Jun 2013. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553857> >.

LIEB, D. C. et al. Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation. **Exp Diabetes Res**, v. 2012, p. 878760, 2012. ISSN 1687-5303. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110481> >.

LIM, S. S. et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 18, n. 6, p. 618-37, 2012 Nov-Dec 2012. ISSN 1460-2369. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767467> >.

LIM, S. S. et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 14, n. 2, p. 95-109, Feb 2013. ISSN 1467-789X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114091> >.

LOBO, R. A.; CARMINA, E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. **Ann Intern Med**, v. 132, n. 12, p. 989-93, Jun 2000. ISSN 0003-4819. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858183> >.

LOMBARDI, F.; FIORENTINI, C. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and heart rate variability. **Adv Exp Med Biol**, v. 432, p. 181-7, 1997. ISSN 0065-2598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433524> >.

LUCINI, D. et al. Altered cardiovascular autonomic regulation in overweight children engaged in regular physical activity. **Heart**, v. 99, n. 6, p. 376-81, Mar 2013. ISSN 1468-201X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086975> >.

LUQUE-RAMÍREZ, M.; ESCOBAR-MORREALE, H. F. Polycystic ovary syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes, and preobesity. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 12, p. 500, Dec 2014. ISSN 1534-3111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304109> >.

LUZ, P.L.; UINT, L. Endotélio na aterosclerose: interações celulares e vasomotricidade. In: Luz PL (Eds). Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Ed Ateneu, 2003; 133-60

MACLUSKY, N. J.; NAFTOLIN, F. Sexual differentiation of the central nervous system. **Science**, v. 211, n. 4488, p. 1294-302, Mar 1981. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6163211> >.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-92, Aug 1991. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860193> >.

MANCIA, G. Blood pressure variability at normal and high blood pressure. **Chest**, v. 83, n. 2 Suppl, p. 317-20, Feb 1983. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6822125> >.

MANCIA, G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. **Hypertension**, v. 60, n. 2, p. 512-7, Aug 2012. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733459> >.

MANCIA, G. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. **Circ Res**, v. 53, n. 1, p. 96-104, Jul 1983. ISSN 0009-7330. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861300> >.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul 1985. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825> >.

MESSINA, G. et al. Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions. **Neurol Res Int**, v. 2013, p. 639280, 2013. ISSN 2090-1852. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691314> >.

MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1826-31, Oct 1994. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923668> >.

MORTARA A. et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. **Circulation**, v. 96, n. 10, p. 3450-8, Nov 1997. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396441> >.

NAGAI, N. et al. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. **Obes Res**, v. 11, n. 1, p. 25-32, Jan 2003. ISSN 1071-7323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529482> >.

NARKIEWICZ, K. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. **Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 168-72, Jan 2002. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11799097> >.

NOBRE F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 46, n. 3, p. 256-72, Set 2013.

NOHARA, K. et al. Developmental androgen excess programs sympathetic tone and adipose tissue dysfunction and predisposes to a cardiometabolic syndrome in female mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 304, n. 12, p. E1321-30, Jun 2013. ISSN 1522-1555. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612996> >.

NORMAN, R. J. et al. Polycystic ovary syndrome. **Lancet**, v. 370, n. 9588, p. 685-97, Aug 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720020> >.

NORMAN, R. J. et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in

polycystic ovarian syndrome. **Hum Reprod**, v. 16, n. 9, p. 1995-8, Sep 2001. ISSN 0268-1161. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527911> >.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v. 59, n. 2, p. 178-93, Aug 1986. ISSN 0009-7330. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2874900> >.

PARADISI, G. et al. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 2, p. 576-80, Feb 2003. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574183> >.

PARATI, G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 214-22, Aug 1988. ISSN 0194-911X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410530> >.

PARATI, G.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. **Ann N Y Acad Sci**, v. 940, p. 469-87, Jun 2001. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458702> >.

PARATI, G. et al. Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. **J Hypertens**, v. 5, n. 5, p. 557-60, Oct 1987. ISSN 0263-6352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3429861> >.

PICCIRILLO, G. et al. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 20, n. 9, p. 825-9, Sep 1996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8880349> >.

PICCIRILLO, G. et al. Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 22, n. 8, p. 741-50, Aug 1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725633> >.

POIRIER, P. et al. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous system in severe obesity. **Obes Res**, v. 11, n. 9, p. 1040-7, Sep 2003. ISSN 1071-7323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972673> >.

PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 48, n. 11, p. 1282-91, Nov 2001. ISSN 0018-9294. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686627> >.

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, n. 1, p. H702-8, Jul 2007. ISSN 0363-6135. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308016> >.

QUILLIOT, D. et al. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clin Auton Res*, v. 11, n. 2, p. 79-86, Apr 2001. ISSN 0959-9851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11570607> >.

RADAELLI, A. et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension*, v. 24, n. 5, p. 556-63, Nov 1994. ISSN 0194-911X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960013> >.

RIZZO, M. R. et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. **J Diabetes Complications**, v. 29, n. 1, p. 88-92, 2015 Jan-Feb 2015. ISSN 1873-460X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266244> >.

ROSSI, M. et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. **Clin Sci (Lond)**, v. 76, n. 6, p. 567-72, Jun 1989. ISSN 0143-5221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2736876> >.

ROTHWELL, P. M. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. **Lancet**, v. 375, n. 9718, p. 895-905, Mar 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226988> >.

ROWAIYE, O. O.; JANKOWSKA, E. A.; PONIKOWSKA, B. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. *Cardiol J*, v. 20, n. 5, p. 453-63, 2013. ISSN 1897-5593. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469868> >.

SARANYA, K. et al. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with polycystic ovary syndrome. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 40, n. 1, p. 192-9, Jan 2014. ISSN 1447-0756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102794> >.

SCHUTTE, A. E. et al. Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. **J Hum Hypertens**, v. 18, n. 2, p. 79-84, Feb 2004. ISSN 0950-9240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730321> >.

SCHUTTE, A. E. et al. Sensitivity of the Finometer device in detecting acute and medium-term changes in cardiovascular function. **Blood Press Monit**, v. 8, n. 5, p. 195-201, Oct 2003. ISSN 1359-5237. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624169> >.

SILVA, R.C; PARDINI, D.P; KATER, E.C. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 50, n. 2, p. 282-290, 2006.

SIRMANS, S. M.; PATE, K. A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Epidemiol**, v. 6, p. 1-13, Dec 2013. ISSN 1179-1349. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379699> >.

SJOBERG, N. et al. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. **J Appl Physiol** (1985), v. 110, n. 4, p. 1060-4, Apr 2011. ISSN 1522-1601. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212252> >.

SPRAUL, M. et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. **J Clin Invest**, v. 92, n. 4, p. 1730-5, Oct 1993. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8408625> >.

STAUSS, H. M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 34, n. 4, p. 362-8, Apr 2007. ISSN 0305-1870. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324151> >.

STEINBERG, H. O. et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 97, n. 11, p. 2601-10, Jun 1996. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647954> >.

SVERRISDÓTTIR, Y. B. et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 294, n. 3, p. E576-81, Mar 2008. ISSN 0193-1849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198350> >.

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss Med Wkly**, v. 134, n. 35-36, p. 514-22, Sep 2004. ISSN 1424-7860. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517504> >.

SZTAJZEL, J. et al. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. **Eur J Clin Invest**, v. 39, n. 8, p. 649-56, Aug 2009. ISSN 1365-2362. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490066> >.

SÁ, J. C. et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. **Int J Cardiol**, v. 202, p. 356-61, Jan 2016. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426277> >.

TEKIN, G. et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. **Int J Cardiol**, v. 130, n. 1, p. 49-55, Oct 2008. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055040> >.

THAMES, M. D.; MILLER, B. D.; ABOUD, F. M. Sensitization of vagal

cardiopulmonary baroreflex by chronic digoxin. **Am J Physiol**, v. 243, n. 5, p. H815-8, Nov 1982. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7137374> >.

THIYAGARAJAN, R. et al. Association between cardiac autonomic function, oxidative stress and inflammatory response in impaired fasting glucose subjects: cross-sectional study. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e41889, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22860025> >.

TRIEDMAN, J. K.; SAUL, J. P. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. **Circulation**, v. 89, n. 1, p. 169-79, Jan 1994. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8281644> >.

TRIGGIANI, A. I. et al. Heart rate variability is reduced in underweight and overweight healthy adult women. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, n. 2, p. 162-167, Mar 2017. ISSN 1475-097X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211739> >.

VAN DE BORNE, P. et al. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. **Circulation**, v. 96, n. 12, p. 4326-32, Dec 1997. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416900> >.

VICENT, D. et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 111, n. 9, p. 1373-80, May 2003. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727929> >.

WELCH, K. D. et al. Deleterious iron-mediated oxidation of biomolecules. **Free Radic Biol Med**, v. 32, n. 7, p. 577-83, Apr 2002. ISSN 0891-5849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11909692> >.

WIELING, W.; VAN LIESHOUT, J. J.; VAN LEEUWEN, A. M. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. **Clin Auton Res**, v. 3, n. 1, p. 57-65, Feb 1993. ISSN 0959-9851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8477182> >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global status report on noncommunicable diseases, 2010.

WU, M. V. et al. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors. **Cell**, v. 139, n. 1, p. 61-72, Oct 2009. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804754> >.

YILDIRIR, A. et al. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v. 11, n. 4, p. 306-12, Oct 2006. ISSN 1082-720X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17040278> >.

YILDIZ, B. O. et al. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 8, p. 3871-5, Aug 2002. ISSN 0021-972X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161525>>.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR

ERGOESPIROMETRIA

☐ AVALIAÇÃO	☐ REAVALIAÇÃO	DATA: __/__/__
---------------------------------	-----------------------------------	----------------

DADOS PESSOAIS	
NOME:	
IDADE:	Sexo: ☐ F ☐ M
PESO: kg	ESTATURA: cm

DADOS PRÉ-TESTE	
FC repouso:	PA repouso:
FC máx prevista:	PA em pé:
FC submáx:	

RESULTADOS	
LIMIAR DE ANAEROBIOSE	VO ₂ PICO
Potência:	Potência:
Tempo (seg):	Tempo (seg):
FC (bpm)	FC (bpm):
VO ₂ (l/min): /(ml/kg/min):	VO ₂ (l/min): /(ml/kg/min):

CONCENTRAÇÕES GLICEMIA E LACTATO		
	GLICEMIA (mg/dL) ☐ Acctrend® ☐ Prestige®	LACTATO (mmol/L)
REPOUSO PRÉ		
VO ₂ PICO		
RECUPERAÇÃO 6'		

ESTEIRA						
PROTOCOLO BRUCE MODIFICADO						
Estágio	Velocidade (Km/h)	Elevação (%)	Tempo (min)	PA (mmHg)	FC (bpm)	BORG
1	2,7	0				
2	2,7	5				
3	2,7	10				
4	4,0	12				
5	5,4	14				
6	6,7	16				
7	8,0	18				
8	8,8	20				
9	10,5	22				
RECUPERAÇÃO			3' REC			-
			6' REC			-
SENTADO			3' FIM			-
			6' FIM			-

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TESTE	
☐ FC SUBMÁXIMA	☐ FC MÁXIMA
☐ EXAUSTÃO	SINAIS E SINTOMAS: