



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Carlos Vieira Duarte

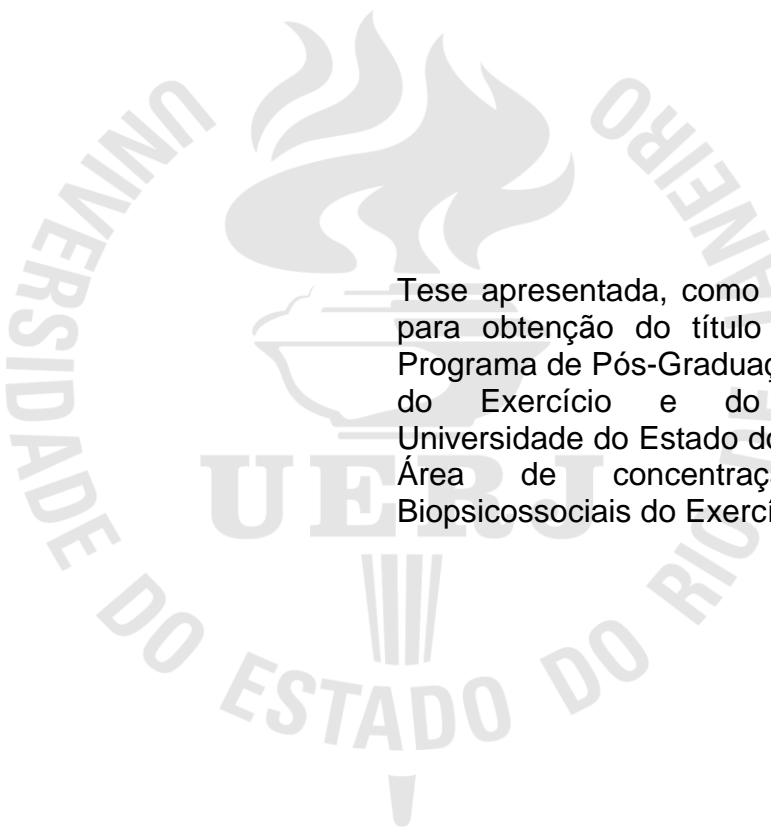
**Frequência cardíaca e exercício: aspectos prognósticos e
interações com tônus vagal cardíaco**

Rio de Janeiro

2015

Carlos Vieira Duarte

Frequência cardíaca e exercício: aspectos prognósticos e interações com tônus vagal cardíaco



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

D812 Duarte, Carlos Vieira.

Frequência cardíaca e exercício: aspectos prognósticos e interações com tônus vagal cardíaco / Carlos Vieira Duarte. – 2015.

101 f.: il.

Orientador: Claudio Gil Soares de Araújo.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Testes funcionais (Medicina) – Teses. 2. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos – Teses. 3. Testes funcionais do coração – Teses. 4. Testes funcionais dos pulmões – Teses. 5. Mortalidade – Teses. I. Araujo, Claudio Soares de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 796:616.12-008.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Carlos Vieira Duarte

Frequência cardíaca e exercício: aspectos prognósticos e interações com tônus vagal cardíaco

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte da Universidade do Estado do Rio de Janeiro Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 10 de agosto de 2015.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo (Orientador)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Djalma Rabelo Ricardo
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
SUPREMA

Prof. Dr. Wallace David Monteiro
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof^a. Dra. Andréa Camaz Deslandes
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Antônio Fernando Araújo Duarte
Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Foi uma experiência gratificante, extenuante e transformadora. Como toda tarefa hercúlea, não foi realizada sozinha, o que de certa forma aumenta ainda mais o prazer ao final desta jornada, pois sei que no futuro terei com quem relembrar estes momentos.

Aprendi diversas lições valiosas, passei por várias provações e, acima de tudo, saboreei cada instante, mesmo os mais difíceis, uma vez que esta experiência só iria ocorrer uma vez. Como nos ensina Heraclito de Éfeso, “nós nunca entramos no mesmo rio duas vezes, pois como as águas, nós mesmos já somos outro”. Eu quis aproveitar o momento e acho que consegui.

O apoio sistemático da família, dos amigos, colegas e de todos meus alunos foi fundamental, e por isto eu serei grato para sempre. Esta tese é dedicada a vocês.

Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos envolvidos direta e indiretamente na minha tese, no meu trabalho ou no convívio diário, pelo suporte e compreensão.

Agradeço aos meus alunos, por entenderem e colaborarem em diversos momentos. Eu me orgulho de trabalhar com amor e por amor à profissão, e nessa jornada a minha relação com muitos de vocês ultrapassa o âmbito pessoal. Posso dizer que fiz alguns amigos, e sou feliz por isso.

Aos melhores colegas de trabalho que um professor pode ter: meus amigos da Clinimex, vocês sempre me apoiaram e estiveram presentes em muitas etapas, serei eternamente grato a todos pelas reiteradas provas de amizade. Nossa equipe é de ponta!

Meus colegas de pós-graduação foram sensacionais, e com eles tive o primeiro artigo publicado num esforço conjunto, entre outras experiências acadêmicas muito positivas e engraçadas! Por crescermos academicamente juntos, terei a lembrança de todos vocês sempre comigo. Vocês tem o fator de impacto lá no alto!

Agradeço a meus professores de pós-graduação, que me ensinaram, me transformaram e, acima de tudo, inspiraram. Agradeço a cada um que cruzou meu caminho nesta etapa e dividiu importantes lições e conceitos, os quais foram fundamentais para a minha formação, tanto como pesquisador como ser humano. Obrigado também a todos os funcionários da UGF – valeu Tuninho !!

A todos envolvidos de alguma forma nesta etapa importante da minha vida, meu muito obrigado.

Agradeço à minha colega, chefe, amiga e co-autora Claudia Lucia Barros de Castro, que sempre me incentivou, apoiou e trabalhou firme – espero publicar e comemorar sempre contigo, tenho enorme carinho por você.

Agradeço a todos que fizeram parte do Grupo de Pesquisa Clinimex por todas as experiências trocadas e pelo apoio nas horas mais difíceis: desde o breve convívio com Ricardo Brandão e Lauro Vianna, antes da minha entrada no grupo, mas já me influenciando ao pesquisar bem ao meu lado, passando por Plinio Ramos, Emanuel Furtado, Raphael Perim, Gabrel Signorelli, Hugo Medeiros e Leonardo Brito (grandes amigos!), Antonio Cabral e mais recentemente Debora

Balassiano e Leonardo Pini (outros bons amigos!). É fundamental lembrar a nossa querida colega de pesquisa, a doce e querida Daniele Mattos, médica e capitã do exército que infelizmente nos deixou mais cedo e, mesmo com pouco tempo de convívio, nos cativou com seu jeito simples e feliz. Você não será esquecida.

Toda a equipe Clinimex, anterior e atual, merece meus agradecimentos, mas as equipes Médica, de Enfermagem e Educação Física & Fisioterapia merecem um agradecimento especial pelo apoio sistemático durante o doutorado – em especial para o terceiro estudo:

Médicos: Dra. Debora Costa, Dra Jucyleide Borba, Dr. Sandro Mello, Dr. Rodrigo Mousinho, Dr. Rafael Chieza, Dra Claudia Lucia Castro e Dr. João Felipe Franca;

Enfermagem: Cleonice Nascimento, Patricia Oliveira, Erika Sudré, Isis Souza, Suelen Barreto, Luciana Marques, Bruna Brites, Maria Cristina Carlos e Priscila Vasconcellos;

Educação Física & Fisioterapia: professores David Almeida, Fabio Albuquerque, Sabrina Rhem, Mariana Vezu, Girlene Pessoa e Daniel Ritto, e fisioterapeutas Bruna Silva e Letícia Gomes.

Agradeço em especial à minha família, pois ela é tudo!

À minha mãe Gloria Vieira, pela intensa dedicação, amor e desapego, não existe força maior que o amor, e seu amor por nós, seus filhos, é a prova disso. Espero retribuir ainda em vida tudo o que você fez e faz por todos nós, você é a melhor! Eu te amo.

Meu irmão Ingo, querido e distante, mas perto do nosso coração, sempre, o talentoso;

Minha irmã Iris, o gênio da casa, delicadeza por trás de uma personalidade forte, minha referencia em cultura;

Minha caçula Ingrid, a artista que alcança tudo que quer – sou seu fã.

Aliás, graças a Deus, sou fã de todos vocês. Estamos e estaremos sempre juntos.

Agradeço ao meu pai Armando Duarte pela minha educação e por vários momentos inesquecíveis. O projeto de entrar para a vida acadêmica foi de certa forma instigado pelo meu pai, e por isso é importante dizer: cumpri mais uma missão.

Dani, você é o anjo que veio para acertar minha vida e me fazer um ser humano melhor, mais consciente, dedicado e responsável. Eu não faria nada sem você, pode ter certeza, obrigado por estar sempre ao meu lado. Que seja assim para sempre.

Erik, você é meu álibi para agir melhor, pura bondade e amizade verdadeira, espero ser sempre seu companheiro de surf, trilhas, rock and roll e muitas outras aventuras. Minha alegria é ver você feliz.

Vovós Thalita Duarte e Isa Aderne Vieira e vovôs Elcio Duarte e Luiz Antônio Vieira (*in memoriam*), eu só cheguei aqui por causa de vocês, muito obrigado! Todo meu amor para vocês.

Meus primos, tios, familiares de sangue (Famílias Vieira e Duarte) e que gentilmente me acolheram (Famílias Amorim e Ribeiro), meus amigos, que são irmãos de sintonia, e todos que cruzaram meu caminho e trocaram uma energia positiva, meu abraço com afeto.

Serei eternamente grato ao meu orientador, o Prof. Dr. Claudio Gil S. Araújo, pela grande oportunidade, pela intensa dedicação e pelos momentos em que estive ao meu lado apoiando e cobrando. Eu penso que seria impossível ter um melhor orientador que o senhor, e me sinto honrado de ter sido seu orientando. Mas além das notórias qualidades científicas, acadêmicas e profissionais, as quais já foram extensa e merecidamente citadas por muitos de meus colegas, eu pude perceber, neste período de convívio mais estreito, um outro lado, mais sutil, da qualidade que, provavelmente lhe é mais atribuída: você é bom. Além da bondade como a qualidade de manifestar satisfatoriamente alguma perfeição, como se vê no ânimo ao trabalhar diligentemente para obter um resultado à altura do que pretende, e é plenamente reconhecida por todos à sua volta, mas também a bondade como a disposição permanente em fazer o bem, o que pude perceber em inúmeras ocasiões, não só em relação à minha pessoa, mas também à todos que o cercam e convivem com ele. Pude compartilhar e confirmar esta impressão com outros colegas.

Foi um enorme prazer, e ainda que dificilmente eu vá conseguir retribuir tudo, espero que daqui em diante eu possa retribuir ao menos parte do que recebi. Obrigado Claudio!

Conhece-te a ti mesmo.

*(Aforismo grego inscrito no pátio
do Templo de Apolo em Delfos,
aplicado àqueles que tentam
ultrapassar o que são ou ainda um
aviso para não prestar atenção à
opinião da multidão)*

There's nothing you can know
that isn't known
Nothing you can see
that isn't shown
Nowhere you can be
that isn't where
you're meant to be
It's easy

All you need is love.

*John Winston Lennon &
James Paul McCartney*

RESUMO

DUARTE, Carlos Vieira. *Frequência cardíaca e exercício: aspectos prognósticos e interações com tônus vagal cardíaco*. 2015. 101 f. Tese (Doutorado em Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

A frequência cardíaca (FC) no repouso (FC Rep), no exercício máximo (FC Max) e após o exercício (FC Rec) traz importantes informações para a saúde, e parte dessas respostas é modulada pelo tônus vagal cardíaco (TVC), que também oferece proteção cardíaca. Para uma melhor compreensão dos aspectos prognósticos da FC e de suas interações com o TVC, foram realizados três estudos: dois retrospectivos e um ensaio clínico randomizado. O primeiro testou se o TVC, estimado utilizando o índice vagal cardíaco (IVC), contribui para a FC Max (% do previsto: $208 - 0,7 \times \text{idade (anos)}$) em 1000 indivíduos saudáveis (39 ± 14 anos; 719 homens). Regressão linear identificou que TVC explica apenas 1% da variabilidade da FC Max (% do previsto), com erro padrão da estimativa alto ($\sim 6,3\%$), indicando potencial papel complementar clínico para essas duas variáveis relacionadas ao exercício. O segundo estudo verificou se a análise de mortalidade utilizando FC de reserva (FC Res) e FC Rec de forma combinada discriminaria melhor a mortalidade que a análise de um destes itens e forma isolada. Dados de FC Res e FC Rec de 1.476 indivíduos (41 a 79 anos, 937 homens) foram calculados e divididos em quintis, os quais somados forneceram categorias de 2 a 10, produzindo um gradiente da FC (FC Grad) e refletindo a magnitude dos transientes iniciais e finais do exercício máximo. Análises de sobrevivência foram realizadas usando os quintis mais baixos (Q1) dos escores do Grad FC, FC Res e FC Rec. Em um seguimento médio de 7,3 anos, 44 participantes morreram (3,1%). Houve uma tendência inversa entre os escores do Grad FC e a taxa de mortalidade ($p < 0,05$), que passou de 1,2% para 13,5%, respectivamente, para os escores 10 e 2. Uma pontuação no Grad FC de 2 foi melhor preditor de mortalidade por todas as causas, quando comparado ao Q1 da FC Res e da FC Rec, com riscos relativos ajustados pela idade de 3,53 ($p = 0,01$); 2,52 ($p < 0,05$) e 2,57 ($p < 0,05$), respectivamente. Conclusão: Grad FC é um preditor de risco de mortalidade por todas as causas com desempenho superior ao das medidas isoladas de FC Res e FC Rec. Por último verificou-se a hipótese do aumento do TVC em participantes de um programa de exercício supervisionado (PES) com IVC baixo ($\leq 1,30$), através de um treinamento específico, utilizando a transição repouso-exercício no protocolo denominado treinamento vagal (TV). Estes foram randomizados num delineamento cruzado (duas etapas de oito semanas), com ou sem três sessões semanais de TV. Houve discreta melhora no IVC em 16 semanas (1,19 vs 1,22; $p = 0,02$) dos 44 pacientes (64% homens; $65,5 \pm 11,4$ anos) que finalizaram o estudo, mas não se pôde afirmar que a diferença no IVC se deveu ao período em que foi realizado o TV ($p = 0,36$). Portanto, 16 semanas de PES, incluindo oito semanas com TV, aumentam a resposta vagal à transição repouso-exercício, embora não tenha sido possível atribuir os resultados exclusivamente ao TV. Os três estudos realizados contribuem para melhor compreensão da relevante interação entre FC, TVC e exercício.

Palavras-chave: Exercício Físico. Mortalidade por todas as causas. Teste de quatro segundos. Teste cardiopulmonar de exercício.

ABSTRACT

DUARTE, Carlos Vieira. *Heart rate and exercise: prognostic aspects and relationship with cardiac vagal tone*. 2015. 101 f. Tese (Doutorado em Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Heart rate (HR) at rest (Rest HR), in maximal exercise (HR Max) and after exercise (HR Rec) provides important health information. Part of this behavior is modulated by the cardiac vagal tone (CVT), which offers cardiac protection as well. For a better understanding of the HR prognostic aspects and its interactions with the CVT, three studies were developed, two retrospective and one randomized clinical trial. The first study verified if CVT, estimated using the cardiac vagal index (CVI), contributes to HR Max expressed as % predicted for age ($208 - 0.7 \times \text{age (years)}$) in 1000 healthy subjects (39 ± 14 years, 719 men). Linear regression analysis identified that CVT explains only 1 % of HR Max variability expressed as % predicted for age with a high standard error of estimate ($\sim 6.3\%$), pointing complementary clinical role for those two exercise-related variables. The second study verified if mortality risk using combined HR reserve (HR Res) and HR Rec would discriminate better mortality compared to the analysis of one of these items alone. Data from HR Res and HR Rec of 1,476 individuals (41 to 79 years, 937 men) were calculated and divided into quintiles, which provided added risk categories ranging from 2 to 10, producing a HR exercise gradient (EHRG), reflecting the magnitude of the initial and final maximum transient period. Survival analyzes were performed using the scores of EHRG, HR Res and HR Rec in the lower quintiles (Q1). During an average follow-up of 7.3 years, 44 participants died (3.1%). There was an inverse trend for scores of EHRG and mortality rate ($p < 0.05$), which increased from 1.2% to 13.5 %, respectively, for scores 10 and 2. A score in EHRG 2 was a better predictor of mortality from all causes, compared to the Q1 of HR Res and HR Rec, with adjusted relative risk by age : 3.53 ($p=0.01$) , 2.52 ($p<0.05$) and 2.57 ($p<0.05$), respectively. It was concluded that the EHRG is a better predictor of mortality risk than either HR Res or HR Rec alone. The third study verified the possibility of increasing CVT through specific training, using the rest-exercise transition in the protocol called vagal training (VT), for participants in a supervised exercise program (SEP) with low CVI (≤ 1.30). They were randomized to a study with crossover design (two stages of eight weeks), with or without three weekly VT sessions. There was a slight improvement in CVI at 16 weeks (1.19 vs 1.22, $p = 0.02$) of the 44 patients (64 % men; 65.5 ± 11.4 years) that completed the study, but we could not affirm that the difference was due to the period which the VT was performed ($p = 0.36$). So 16 weeks of SEP, including eight weeks with VT, increase vagal response to rest-exercise transition, although it was not possible to attribute the results solely to the VT. The three studies performed contribute for a better understanding of the relevant HR, CVT and exercise interaction.

Keywords: Exercise. All-cause mortality. 4-seconds exercise test. Teste cardiopulmonary exercise testing.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FC	Frequência Cardíaca
FC Rep	Frequência Cardíaca no Repouso
FC Max	Frequência Cardíaca Máxima
FC Rec	Frequência Cardíaca na Recuperação
TVC	Tônus Vagal Cardíaco
TCPE	Teste Cardiopulmonar de Exercício
IVC	Índice Vagal Cardíaco
FC Res	Frequência Cardíaca de Reserva
FC Grad	Gradiente da Frequência Cardíaca
TV	Treinamento Vagal
PES	Programa de Exercício Supervisionado

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	ARTIGO 1 - CARDIAC VAGAL INDEX DOES NOT EXPLAIN AGE- INDEPENDENT MAXIMAL HEART RATE	21
2	ARTIGO 2 - EXERCISE HEART RATE GRADIENT: A NOVEL INDEX TO PREDICT ALL-CAUSE MORTALITY	38
3	ARTIGO 3 - TREINAMENTO DA TRANSIÇÃO RÁPIDA REPOUSO- EXERCÍCIO PARA AUMENTO DO TÔNUS VAGAL CARDÍACO.....	55
4	DISCUSSÃO GERAL	72
	CONCLUSÕES GERAIS	84
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXO A - Aprovação do comitê de ética em pesquisa para os estudos 1 e 2	93
	ANEXO B - Ofício de encaminhamento do estudo 3 para o comitê de ética em pesquisa do estudo 3	94
	ANEXO C - Aprovação do SISNEP – Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humano, para os estudos 3	95
	ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a avaliação em Medicina do Exercício	96
	ANEXO E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no programa de exercícios supervisionados	98
	ANEXO F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo 3	100

INTRODUÇÃO

A influencia da atividade física na saúde é conhecida de longa data, pois desde Hipócrates se fazem considerações a respeito¹, mas a utilização de métodos mais sistemáticos para verificar esta influencia é bem mais recente. Na evolução da epidemiologia da atividade física e do exercício físico, observa-se no período após a revolução industrial uma abordagem mais objetiva e que procura uma maior quantificação, como demonstrada por Guy em estudo de 1843², no qual é comparada a taxa de mortalidade entre trabalhadores sedentários e fisicamente ativos. Não obstante, a noção de que a mortalidade por doença arterial coronariana é proporcionalmente menor entre indivíduos fisicamente ativos, quando comparados a sedentários, se dá somente após a Segunda Grande Guerra Mundial, através dos estudos do grupo de pesquisa liderado pelo inglês Jeremy Morris³. A partir de então, o efeito do exercício físico regular na diminuição da mortalidade vem sendo sistematicamente estudado e com resultados consistentes a favor do exercício físico⁴⁻⁶, não somente em relação à mortalidade, mas também em um amplo espectro de possibilidades como no auxílio à prevenção da diabetes⁷ e várias formas de câncer^{8,9}, no controle da pressão arterial¹⁰ e do perfil lipídico¹¹, no aumento ou prevenção da perda de massa muscular¹² e óssea¹³ e na redução do risco de quedas¹⁴, além de diversos efeitos na saúde mental¹⁵, como diminuição dos sintomas da depressão¹⁶ e melhora da função cognitiva¹⁷.

Embora determinados fatores como a força muscular, o equilíbrio e a coordenação motora influenciem a capacidade funcional e conseqüentemente tenham impacto importante na saúde¹⁸, e ainda que seja possível até mesmo associar o risco de mortalidade em decorrência de resultados obtidos em testes que medem estas variáveis de forma conjunta¹⁹, provavelmente a maior parte das evidências que fundamentam a relação positiva entre atividade física (mais especificamente o exercício físico) e saúde provenha de estudos que envolvam os exercícios aeróbicos. A condição aeróbica é tradicionalmente avaliada pela medição do consumo de oxigênio (VO_2) máximo²⁰, a qual pode ser estimada por fórmulas ou obtida diretamente através da análise dos gases espirados em um teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE). Nesse mesmo sentido, outra variável importante e relacionada à saúde é a frequência cardíaca (FC), tanto em repouso²¹⁻

²³ como em resposta ao exercício²⁴⁻²⁸, principalmente por sua associação com o risco de mortalidade.

Um estudo com seguimento de 23 anos²¹ observou, ao comparar os quintis extremos de FC de repouso (FC Rep), que um valor elevado desta está ligada a um risco de morte súbita 3,8 vezes maior e aproximadamente o dobro de risco de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular ou por todas as causas; contudo, ao se ajustar o risco por características antropométricas e clínicas, apenas a relação entre FC Rep e morte súbita permanece. Outro estudo do mesmo grupo mostra que, ainda que a FC Rep seja um preditor independente de mortalidade, esta variável não é capaz de discriminar o risco aumentado de eventos em decorrência de doença coronariana²². A relação com a mortalidade também fica evidente ao se analisar dados de 112,680 indivíduos, no qual se aponta um risco aumentado de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas naqueles com FC Rep acima de 65 batimentos por minuto (bpm)²³ e, da mesma forma que os estudos citados anteriormente, este evidenciou uma relação menos importante entre risco de doença coronariana e FC Rep.

A FC máxima (FC Max) obtida em um teste de exercício (com ou sem análise dos gases espirados) também oferece importantes informações prognósticas. Um estudo utilizando os dados da coorte de Framingham²⁴ mostrou, ao analisar 1575 homens (idade média de 43 anos) que não tinham doença arterial coronariana e não tomavam betabloqueador, um risco relativo (RR) de mortalidade aumentado naqueles que foram incapazes de chegar a 85% da FC Max prevista para a idade, mesmo após ajuste para resposta do segmento ST, padrão de atividade física regular e outros fatores tradicionais associados a doença coronariana. Outro estudo²⁵ com 5713 homens acompanhados por 23 anos e que analisou o comportamento da FC em três momentos distintos - FC Rep, FC Max e FC de Recuperação (FC Rec (isso é a medida do descenso da FC no primeiro minuto pós-esforço máximo) - mostrou que, analisando de forma isolada cada uma destas respostas, é possível se associar um risco aumentado para morte súbita a uma FC Rep alta (>75 bpm; RR 3,92), uma baixa FC Max (<89bpm; RR 6,18) e uma FC Rec também baixa (<25 bpm, RR 2,20). Talvez o estudo mais conhecido e que relaciona o uma resposta da FC à mortalidade seja o realizado pelo grupo da Cleveland Clinic e que teve como primeiro autor Cole²⁸, que definiu o ponto de corte de 12 bpm na diminuição da FC após 1 minuto de recuperação (caminhando à

2.4km/h com 2,5% de inclinação) de um teste máximo, para discriminar mortalidade. Os autores associaram à menor FC Rec, provavelmente resultante de uma atividade vagal diminuída, algo que já é associado à mortalidade independentemente da resposta da FC ao exercício.

O exercício físico proporciona uma maior expectativa de vida e proteção contra eventos cardíacos adversos, tanto em sujeitos saudáveis como naqueles com doença cardíaca, e possivelmente isto se dá devido a um tônus vagal cardíaco (TVC) aumentado e sua conseqüente proteção contra arritmias cardíacas²⁹. A atividade deste ramo do sistema nervoso autônomo pode ser analisada por diferentes métodos de avaliação^{30,31}, sendo a variabilidade da FC (VFC)³² um dos métodos mais utilizados, e é possível associar baixos valores de VFC a um maior risco de mortalidade por todas as causas³³, possivelmente devido a um maior risco de fibrilação ventricular. A VFC está diminuída em presença de certas condições clínicas como diabetes³⁴, hipertensão arterial³⁵, doença arterial coronariana³⁶ e após infarto do miocárdio³³ e esta diminuição parece preceder a morbidade propriamente dita³⁷. Revisões de estudos experimentais³⁸ e clínicos³⁹ mostram que o exercício físico tem papel importante na melhora da modulação vagal, ainda que certos aspectos como duração, intensidade e frequência dificultem uma avaliação mais precisa da adaptação ao exercício.

A VFC, seja no domínio do tempo ou da frequência, se baseia na análise das oscilações da FC com a respiração e estima, através de cálculos matemáticos e comparações com valores associados a cada um destes ramos, a participação dos componentes simpático e vagal no momento da medição³². Por se utilizar de medidas em que a variação de qualquer um dos ramos vai produzir uma alteração no valor total, alguns críticos consideram salutar uma abordagem cautelosa quanto à interpretação de informações obtidas através da VFC relativas à mortalidade⁴⁰. Nesse sentido, outro método que avalie exclusivamente a modulação vagal, teria a vantagem de considerar apenas o ramo vagal, considerado o principal quando se menciona efeito cardioprotetor do sistema nervoso autônomo.

Desenvolvido com base na latência entre o vago e o simpático na aceleração da FC com o início do exercício⁴¹, o teste de quatro segundos (T4s) é um instrumento válido e fidedigno⁴² e que estima o TVC através do índice vagal cardíaco (IVC), resultado da divisão entre o maior intervalo RR em repouso e o menor intervalo RR em quatro segundos de exercício (geralmente em um ciclo

ergômetro de membros inferiores) sem resistência contrária. Este protocolo vem sendo estudado há mais duas décadas, na qual dezenas de artigos de pesquisa foram produzidos, utilizando desde dados de crianças⁴³ até idosos de mais de 80 anos⁴⁴ (passando por homens e mulheres das mais variadas condições clínicas⁴⁵⁻⁴⁷), foi utilizado com variações do seu protocolo original^{48,49} e também comparado com outros métodos de avaliação vagal⁵⁰ resultando em uma melhor discriminação entre indivíduos saudáveis e coronariopatas com o T4s ou a arritmia sinusal respiratória quando comparado à VFC.

Muitos destes estudos foram desenvolvidos na CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício, a qual oferece entre seus serviços a avaliação em Medicina do Exercício e o Programa de Exercício Supervisionado (PES). A avaliação em Medicina do Exercício utiliza os protocolos desenvolvidos pelo grupo de pesquisa Clinimex, entre eles o T4s, e um TCPE para medir a potência aeróbia máxima, e é realizada em indivíduos de um amplo espectro de aptidão cardiovascular, abrangendo resultados de que vão de 2 a 24 METS. Já o PES tem como alvo aqueles que necessitam de uma supervisão adequada para a prática de exercícios com finalidade terapêutica, como logo após infarto agudo do miocárdio ou por indivíduos em condições clínicas graves, como insuficiência cardíaca, doenças pulmonares obstrutivas crônicas e arritmias, ou em situações que demandam maior atenção, como idade avançada, hipertensão, diabetes, obesidade, entre outros. A cessão dos dados para pesquisa (de forma ética e protegendo a confidencialidade dos dados) por parte dos avaliados em Medicina do Exercício e daqueles que frequentam o PES possibilita a utilização destes dados em um espectro amplo de pesquisas científicas. Ao se comparar os resultados entre as diferentes avaliações (por exemplo, T4s e TCPE) e considerando as condições clínicas de cada um (algo rigorosamente controlado), é possível gerar hipóteses e verificá-las, ainda mais se considerarmos a possibilidade de utilização de dados relativos à mortalidade, obtidos por uma parceria com o do sistema estadual de saúde (Secretaria do Estado de Saúde – SES).

Nesse sentido, e constituindo a presente tese, foram desenvolvidos três estudos: dois retrospectivos (um fisiológico e um clínico), e outro prospectivo, em formato de um ensaio clínico randomizado.

OBJETIVOS GERAIS

A presente tese se propõe a analisar a relação entre as respostas e adaptação da FC ao exercício e sua relação com a mortalidade e melhora da modulação parassimpática

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a relação entre TVC e FC Max.
2. Propor uma análise combinada de diferentes aspectos das respostas da FC ao exercício para melhor estratificar o risco de mortalidade por todas as causas.
3. Verificar a eficácia de um treinamento específico para melhora do TVC em indivíduos com disfunção vagal e participantes de um PES.

REFERÊNCIAS

1. Hippocrates Regimen I . ii. THE LOEB CLASSICAL LIBRARY 1959.
(Acessado em 2/12/2013, no
http://archive.org/stream/hippocrates04hippuoft/hippocrates04hippuoft_djvu.txt
.)
2. Guy WA. Contributions to a Knowledge of the Influence of Employments upon Health. *Journal of the Statistical Society of London* 1843;6:197-211.
3. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-20; concl.
4. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8.
5. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995;273:1179-84.
6. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
7. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-36.
8. Bernstein L. Exercise and breast cancer prevention. *Current oncology reports* 2009;11:490-6.
9. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S530-50; discussion S609-10.
10. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:639-48.
11. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Med* 2013.
12. Montero-Fernandez N, Serra-Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2013;49:131-43.

13. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews 2011:CD000333.
14. Karlsson MK, Vonschewelov T, Karlsson C, Coster M, Rosengen BE. Prevention of falls in the elderly: a review. *Scandinavian journal of public health* 2013;41:442-54.
15. Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, et al. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology* 2009;59:191-8.
16. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2004;6:104-11.
17. Miller DI, Taler V, Davidson PS, Messier C. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of aging* 2012;33:622 e29-43.
18. Brown CJ, Flood KL. Mobility limitation in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2013;310:1168-77.
19. de Brito LB, Ricardo DR, de Araujo DS, et al. Ability to sit and rise from the floor as a predictor of all-cause mortality. *Eur J Prev Cardiol* 2012.
20. Medicine ACoS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (eight edition): Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
21. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res* 2001;50:373-8.
22. Legeai C, Jouven X, Tafflet M, et al. Resting heart rate, mortality and future coronary heart disease in the elderly: the 3C Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:488-97.
23. Woodward M, Webster R, Murakami Y, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality : evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *Eur J Prev Cardiol* 2012.
24. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93:1520-6.
25. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.

26. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995;6:667-79.
27. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:215-21.
28. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7.
29. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link? *Experimental physiology* 2002;87:423-35.
30. de Castro CL, da Nobrega AC, de Araujo CG. [Autonomic cardiovascular tests. A critical review. II]. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:151-8.
31. de Castro CL, de Nobrega AC, de Araujo CG. [Autonomic cardiovascular tests. A critical review. I]. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:75-85.
32. 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. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
33. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
34. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
35. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Current hypertension reports* 2009;11:199-205.
36. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11:154-62.
37. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-31.

38. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171-93.
39. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *The Canadian journal of cardiology* 2010;26:303-12.
40. Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1878-83.
41. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
42. Araujo CG, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003;9:299-303.
43. Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:354-9.
44. Duarte CV, Araujo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. *Int J Sports Med* 2013;34:502-6.
45. Araujo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985;6:68-73.
46. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:909-11.
47. Ramos PS, Araujo CGS. Lower cardiac vagal tone in non-obese healthy men with unfavorable anthropometric characteristics. *Clinics* 2010;65:45-51.
48. Silva BM, Vianna LC, Oliveira RB, Ricardo DR, Araujo CG. Similar cardiac vagal withdrawal at the onset of arm and leg dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol* 2008;102:695-701.
49. Almeida MB, Ricardo DR, Araujo CG. Validation of the 4-second exercise test in the orthostatic position. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:160-4; 55-9.
50. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, et al. Comparison of assessment methods of cardiac vagal modulation. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:493-501.

1 ARTIGO 1

**Cardiac Vagal Index Does Not Explain
Age-Independent Maximal Heart Rate**

Carlos Vieira Duarte
Claudio Gil Soares de Araújo

Publicado: International Journal of Sports Medicine em 2013;34(6):502-506

ABSTRACT

Cardiac vagal tone (CVT) is a key determinant of resting heart rate (HR), is progressively withdrawn with incremental exercise and nearly abolished at maximal effort. While maximal HR decreases with age, there remains a large interindividual variability of results for any given age. In the present study, we hypothesized that CVT does not contribute to age-independent maximal HR. Data from 1,000 (39 ± 14 years old) healthy subjects (719 men) who were not taking medications affecting CVT or maximal HR performed a clinically normal and truly maximal cardiopulmonary exercise testing were obtained. CVT was estimated using the cardiac vagal index (CVI), a dimensionless ratio obtained by dividing two cardiac cycle durations – end of exercise and pre-exercise -, reflecting HR increases during a 4-s unloaded cycling test (a vagally-mediated response). Maximal HR was expressed as % of that predicted by age ($208 - 0.7 \times \text{age (years)}$). Linear regression analyses identified that CVI can explain only 1% of the % age-predicted maximal HR variability with a high standard error of estimate ($\sim 6.3\%$), indicating the absence of a true physiological cause-effect relationship. In conclusion, the influence of CVI on % of age-predicted maximal HR is null in healthy subjects, suggesting distinct physiological mechanisms and potential clinical complementary role for these exercise-related variables.

Keywords: Parasympathetic, cardiopulmonary exercise testing, 4-s exercise test, healthy subjects.

INTRODUCTION

Heart rate is modulated by sympathetic and parasympathetic branches of autonomic nervous system. Previous studies performed in a small number of subjects under pharmacological blockade [8,12,16,33] have indicated that cardiac vagal tone (CVT) plays a key role in determining resting HR, however its influence is progressively reduced during incremental exercise and, most likely, ending as minimal or absent at maximal effort. In this context, it could be expected that CVT would not substantially influence maximal HR.

It is well known that although maximal HR is inversely related to age in men and women [37], only a portion of this variability is explained by age. Considering that information regarding maximal HR and CVT are often available, it is interesting to analyze the relationship between these variables in a more physiological scenario, in order to verify if CVT contributes to non-age-related variability of maximal HR.

Therefore, the aim of the present study was to determine if there is a relationship between cardiac vagal index (CVI), an easily obtained physiological measurement that estimates CVT, and % of age-predicted maximal HR obtained during a maximal cardiopulmonary exercise test. We hypothesized that data obtained in a clinical setting and involving a large number of healthy subjects would confirm the earlier pharmacological findings of absence of a physiological link between both variables [12,16,33].

METHODS

Subjects

The study sample was extracted from 5,050 subjects (average 38.7, ranging from nine to 85 years-old) who undertook a medical-functional evaluation between July 1997 and August 2011 in our clinic. Using inverse chronological order, we selected 1,000 subjects (719 men) who fulfilled all of the following criteria: a) no medication use which could interfere with CVT or maximal HR during the three preceding days; b) absence of symptoms or known cardiorespiratory diseases; c) no clinical diagnosis and/or treatment for depression [34] and/or panic syndrome [13]; d) body mass index < 30 kg/m² [22]; e) no clinical or electrocardiographic abnormalities during maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) and f) were alive when the data were analyzed (based on censoring from the State Health Surveillance System).

All subjects volunteered for evaluation and signed an informed consent, authorizing the use of their data in scientific studies. The research protocol and retrospective data analyses were formally approved by our Institutional Research Ethics Committee and are in accordance with terms of the Declaration of Helsinki, and in conformity with the journal's ethical guidelines [15].

Procedures

Cardiac Vagal Tone. CVT was evaluated using HR transient to a fast and sudden unloaded cycling exercise – the 4-second exercise test (4sET). This protocol was derived from a study of rest-to-exercise HR transients published in 1985 [3]. A more detailed description of the 4sET is available in previous publications from our group [4,5,27,32] and others [24,30]. In brief, 4sET consists of three consecutive four-second phases, all at maximal inspiratory apnea. The first and third phases include motionless rest, while the second phase (i.e. 5th to 8th second) includes all out cycling on an unloaded ergometer [5]. A single ECG lead - CM5 or CC5 - (Elite ErgoPC 3.3.6.2, Micromed, Brazil) is continuously recorded. Duration of the R-R interval (measured at 10-ms of resolution) prior to the pedaling phase is divided by the duration of the shortest R-R interval during the four seconds of exercise, reflecting

vagal withdrawn and is used to calculate the CVI, a dimensionless and highly reliable index [7], previously pharmacologically validated [5,23,28] as a specific marker for CVT.

Cardiopulmonary Exercise Test. CPET was performed on a cycle ergometer (EC-1600; Cateye; Japan or CG-04; Inbrasport, Brazil) (613 subjects) or a treadmill (ATL Master; Inbrasport, Brazil) (387 subjects) using individualized ramp protocols. The choice of ergometer was made according to the subject's medical history and previous exercise experience. Previous data from our lab suggests that, following this strategy, maximal HR is unaffected by the ergometer's choice [6], which is also in agreement with previous studies [25]. None of the tests were interrupted based on age-predicted maximal HR criteria or the occurrence of relevant clinical or electrocardiographic abnormalities, but were ended at maximal volitional effort, despite strong verbal encouragement. We considered the combination of several criteria for characterizing a true maximal test, including: subject's exhaustion and 10-score (CR-10 Borg's scale), occurrence of ventilatory anaerobic threshold, U-shaped curves of ventilatory equivalents, crossing of ventilatory equivalent curves (RQ going above 1) and maximal heart rate achieved. The final decision about the true nature of the test as formally expressed in the supervising physician's final report was also assessed [36]. Our major criterion for ventilator anaerobic threshold was the disproportionate increase of VE to VO₂, as used by several authors [10,17,35] and in our own previous studies [2]. During CPET, subjects wore a nose clip and their expired gases were collected through a pneumotachograph (preVent, MedGraphics, USA) and sampled using a metabolic analyzer (VO2000, MedGraphics, USA). This equipment was regularly calibrated using a standardized 2-L syringe and a gas mixture of known concentrations.

In order to control for any effect of age on maximal HR, we have expressed this variable as % of the age-predicted maximal HR, using the equation obtained with our own data (see results section for further details). Additional physiological information regarding oxygen consumption and HR at anaerobic threshold and maximal oxygen consumption were also reported.

Statistical Analyses.

Association between variables was assessed using linear and non-linear regression analyses, including the following: a) % of age-predicted maximal HR vs. CVI; b) CVI vs. age; c) maximal HR vs. age and d) % of age-predicted maximal HR vs. age. Statistical calculations and figures were performed using the Prism statistical software version 5.04 (GraphPad, USA) and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 presents descriptive statistics for the most relevant anthropometric and physiological submaximal and maximal findings for the 1,000 healthy subjects. The relationship between maximal HR and age was best expressed by the equation $207.7 - 0.72 \times \text{age (years)}$ or $208 - 0.7 \times \text{age (years)}$.

The main findings of the present study are shown in Figure 1 - % of age-predicted maximal HR and CVI-, where it is possible to identify that both variables are statistically related ($r^2 = 0.01$, $p < 0.01$), however the magnitude of the association between the results of these two variables is minimal with a large variability of % of age-predicted maximal HR for a given CVI value and a nearly parallel best-fit linear regression line. As Figure 2 shows, in three age-related panels, it is also possible to observe that maximal HR is strongly and inversely related to age ($r^2 = 0.43$, $p < 0.01$), beginning at young age, however the same does not occur with CVI (Figure 2) ($r^2 = 0.14$, $p < 0.01$), which tends to be even more widely variable and basically unrelated to age until ~40 - 50 years of age. At this time, a clear and sudden drop in these values begins.

Table 1. Most relevant data for the participants (N = 1,000 healthy subjects)*

Variables	Results
Age (years)	38.7 ± 14 (19-63)
Height (cm)	173 ± 9 (156-187)
Body weight (kg)	73.1 ± 12 (53.1-91.4)
Body mass index (kg/m ²)	24.3 ± 3 (19.7-28.7)
Cardiac vagal Index (CVI)	1.58 ± 0.3 (1.2-2.0)
HR resting (bpm)	63 ± 11 (47-83)
Maximal HR (bpm)	179.9 ± 15 (152-202)
Maximal HR (% age-predicted)	99.4 ± 6.3 (88-109)
VO ₂ max (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	43.4 ± 15 (21-67)
VO ₂ max (% age-predicted)	115.1 ± 30 (70-163)
VO ₂ AT (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	30.9 ± 12 (15-50)
AT (% VO ₂ max)	70.8 ± 8 (58-84)
HR AT (bpm)	151.5 ± 18 (120-180)
AT (% HR max)	84 ± 6 (73-93)

* results are expressed as mean ± standard deviation (5th and 95th percentiles); HR - heart rate; AT - ventilatory anaerobic threshold; max - maximal; predicted maximal HR = 208 – 0.7 x age (years)

Maximal HR (% age-predicted) vs. age (years) data suggest that data dispersion is equally distributed along all age ranges ($r^2 = 0.01$, $p=0.25$). Table 2 shows the coefficients of determination obtained using linear and non-linear regression analyses. As stated before, the coefficient of determination between CVI and % of age-predicted maximal HR was only $r^2 = 0.01$ ($p<0.01$), and the mean error of estimate of % of age-predicted maximal HR from CVI was 6.3 bpm and identical for linear and non-linear models.

Table 2. Coefficients of determination from linear and non-linear regressions analysis

Regression	CVI and the % of age-predicted maximal HR (%)	Age and CVI (dimensionless index)	Age and maximal HR (beats per minute)	Age and maximal HR (% age-predicted)
Linear	0.008	0.137	0.43	0.001
2nd order Polynomial	0.016	0.147	0.45	0.031
3rd order Polynomial	not converged	0.149	0.45	0.031

CVI - cardiac vagal index; HR - heart rate; predicted maximal HR = $208 - 0.7 \times \text{age (years)}$

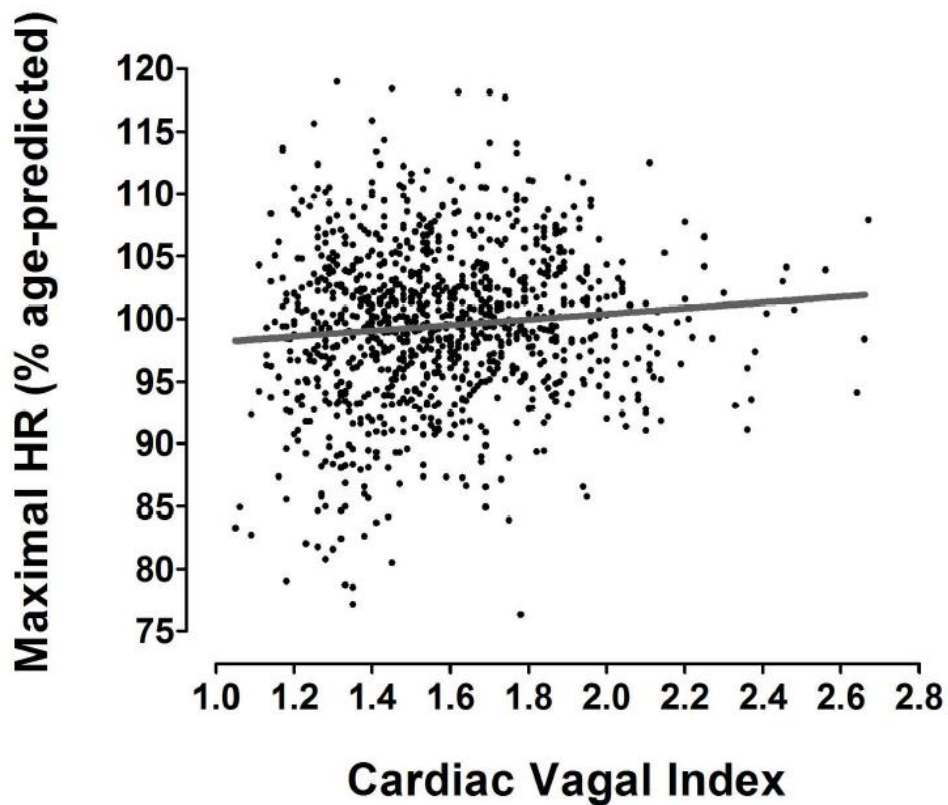


Figure 1: Linear regression analyses of maximal hear rate (% of age-predicted value) obtained during maximal cardiopulmonary exercise testing and cardiac vagal index as determined by the 4-second exercise test (N = 1,000).

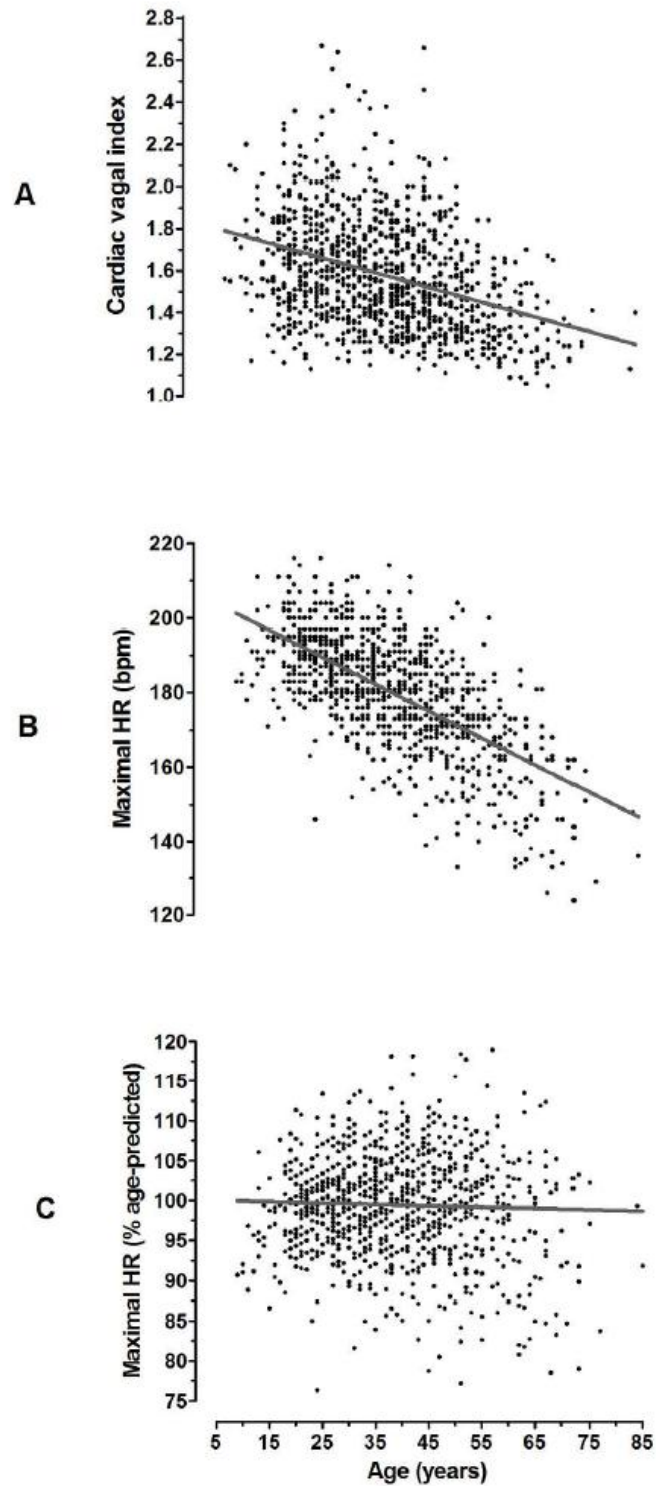


Figure 2: Linear regression analyses of cardiac vagal index, maximal heart rate and maximal heart rate (% of age-predicted) with age (N = 1,000).

DISCUSSION

The present study analyzed a large and wide age range with particularly strict criteria and included only subjects with normal clinical and ECG findings in a maximal CPET that were healthy (except for two cases of violence-related deaths) according to our follow-up of five years in average. Interestingly, the linear equation for maximal HR and age obtained with our own data is virtually identical to one reported in a previous published meta-analyses based on 18,712 individuals [37].

The 4sET is based in the latency between muscular contraction and heart rate rise response to sympathetic and parasympathetic stimulation, which is of the order of 3-6 s and 0.2-0.3 s, respectively [29]. There are several reasons that prompted us to choose the 4sET among several evaluation methods available to assess cardiac parasympathetic activity [1,5,9,20,23,38]. First of all, it has been pharmacologically validated in 15 subjects [5,23]. All of these subjects had a complete abolition of 4-second heart rate rest-exercise transients under atropine, while large amounts of intravenous propranolol did not influence this response (the ratio between cardiac cycle interval durations measured at pre-exercise and post-fast unloaded cycling [5]) Furthermore, this technique is simple to apply in different populations or age-groups [21], the reading and interpretation of the results are easy and quick to perform and the CVI results are reliable [7]. Therefore, it can be easily included in the evaluation routine immediately before CPET.

Regression analysis clearly suggested that although CVI and % of age-predicted maximal HR are statistically related, the very low coefficient of determination obtained ($r^2 = 0.01$), implies that only ~1% of the variability in maximal HR could be explained by changes in CVT. This is obviously of no physiological or clinical relevance, clearly pointing out that reaching or overcoming age-predicted maximal HR is not influenced by CVI in adult healthy subjects. So, even considering data from Kannankeril *et al.* [18], who found a small, but significant effect of parasympathetic tone in the maximal heart rate (average of 3.4 ± 1.8 bpm), this magnitude is smaller than our standard error (6.3 bpm). In another interesting approach, Karavirta *et al.* [19] used the HR variability profile (implying vagal modulation) during incremental exercise in order to obtain a better model for predicting maximal HR. Although knowledge of the profile of HRV decline during incremental exercise seems to be useful for a more accurate estimation of maximal

HR, it does not imply that subjects with higher CVT at rest will differ regarding % of age-predicted maximal HR obtained in a CPET. Our results clearly suggest that reaching or overcoming age-predicted maximal HR is unrelated to CVT in healthy subjects. These findings, most likely, reflect the fact that, even if there is not a complete abolition of CVT influence over the chronotropic response, this influence should be minimal when a subject is exercising at maximal intensity.

Additional data from the three-panels in Figure 2 illustrate the behavior of selected variables according to age, and since maximal HR results were expressed as a % of age-predicted, some interpretation is warranted. Comparing linear and polynomial (2nd and 3rd order) regression equations for maximal HR and age, we found that the differences were extremely small, as also shown by a previous study [14]. We considered a linear equation (B axis) as adequate to express age-related maximal HR decline. Although CVI and maximal HR tend to decrease along with age, the influence of age is much smaller and thus less predictable to CVI, as characterized in Figure 2 (A axis) by a lower coefficient of determination ($r^2 = 0.43$ to maximal HR vs $r^2 = 0.14$ to CVI). Figure 2 (C axis) also suggests that reaching a value under or over the predicted value, at least using this equation, does not seem to be influenced by age ($r^2 = 0.01$, $p = 0.25$). Some limitations and/or confounding variables that were not completely controlled in our study should be mentioned: 1) recent data has shown a small CVI reduction in subjects with unfavorable anthropometric characteristics, such as being overweight, but not yet achieving the criteria for obesity [31], however, they were not excluded from our sample; 2) current smokers [11] and family history of hypertension [39] were not controlled, and 3) despite our strict criteria of inclusion and the fact that there were no deaths associated with disease state during the average follow-up of five years, there is no warranty that none of them had minor subclinical cardiorespiratory disease that was undetected and that could have interfered with data analyses. Notwithstanding, if an effect occurred it is minor and would not substantially change the very low coefficient of determination found in the CVI-maximal HR regression analyses.

Furthermore, we should acknowledge that the retrospective and descriptive design of our study did not allow us to explore other physiological mechanisms that could explain maximal HR decay with aging. On the other hand, the fact that our study was performed in a clinical setting - *in vivo* and under physiological conditions - using a large sample of healthy subjects, likely contributes to the body of

knowledge in corroborating the earlier pharmacological findings that variability in maximal HR in subjects of similar age is not due to CVT.

In conclusion, it was possible to identify that % of age-predicted maximal HR during CPET is unrelated to CVI, an index that estimates CVT, at least in healthy subjects over a variety of ages. In this context, CVT does not contribute to age-independent variability in maximal HR and our results signaled a potentially complementary role for these variables in physiological and clinical assessment.

A potential for a complementary role in combined analyses of exercise-related HR variables has been shown in a previous study [26] that found simultaneous presence of chronotropic incompetence and a slowed recovery HR resulted in a relative risk of 4.2 for cardiac mortality as compared to reference values, a considerably higher value than when each of these two variables were separately assessed (2.8 and 2.0). Future studies are required to compare the impact of abnormal results of CVI and of % of age-predicted maximal HR for cardiovascular and all-cause mortality.

REFERENCES

1. [Anonymous]. 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. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381
2. Araujo CG. Cardiorespiratory responses to prolonged submaximal exercise. *Arq Bras Cardiol* 1983; 41: 37-45
3. Araujo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985; 6: 68-73
4. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22: 909-911
5. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2: 35-40
6. Araujo CG, Pinto VL. Maximal heart rate in exercise tests on treadmill and in a cycloergometer of lower limbs. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 45-50
7. Araujo CG, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9: 299-303
8. Boushel R, Calbet JA, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, Saltin B. Parasympathetic neural activity accounts for the lowering of exercise heart rate at high altitude. *Circulation* 2001; 104: 1785-1791
9. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-1357
10. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P. Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol* 1976; 41: 544-550
11. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol* 2011 Ahead of press:
12. Ekblom B, Goldbarg AN, Kilbom A, Astrand PO. Effects of atropine and propranolol on the oxygen transport system during exercise in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 35-42

13. Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998; 44: 133-151
14. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 822-829
15. Harriss DJ, Atkinson G. Update--Ethical standards in sport and exercise science research. *Int J Sports Med* 2011; 32: 819-821
16. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *J Appl Physiol* 1974; 36: 362-365
17. James NW, Adams GM, Wilson AF. Determination of anaerobic threshold by ventilatory frequency. *Int J Sports Med* 1989; 10: 192-196
18. Kannankeril PJ, Le FK, Kadish AH, Goldberger JJ. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *J Investig Med* 2004; 52: 394-401
19. Karavirta L, Tulppo MP, Nyman K, Laaksonen DE, Pullinen T, Laukkanen RT, Kinnunen H, Hakkinen A, Hakkinen K. Estimation of maximal heart rate using the relationship between heart rate variability and exercise intensity in 40-67 years old men. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 25-32
20. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39: 801-805
21. Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 354-359
22. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol* 2000; 164: 59-66
23. Lazzoli JK, Soares PP, da Nobrega AC, de Araujo CG. Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2003; 87: 231-236
24. Millar PJ, MacDonald MJ, Bray SR, McCartney N. Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 509-515
25. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1334-1342

26. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 215-221
27. Nobrega AC, Araujo CG. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 37-41
28. Nobrega AC, Castro CL, Araujo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23: 1259-1262
29. Petro JK, Hollander AP, Bouman LN. Instantaneous cardiac acceleration in man induced by a voluntary muscle contraction. *J Appl Physiol* 1970; 29: 794-798
30. Pimentel AS, Alves Eda S, Alvim Rde O, Nunes RT, Costa CM, Lovisi JC, Perrout de Lima JR. [Polar S810 as an alternative resource to the use of the electrocardiogram in the 4-second exercise test]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 580-584
31. Ramos PS, Araujo CG. Lower cardiac vagal tone in non-obese healthy men with unfavorable anthropometric characteristics. *Clinics* 2010; 65: 45-51
32. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araujo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest* 2005; 127: 318-327
33. Robinson S, Pearcy M, Brueckman FR, Nicholas JR, Miller DI. Effects of atropine on heart rate and oxygen intake in working man. *J Appl Physiol* 1953; 5: 508-512
34. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 2007; 74: 200-211
35. Shephard RJ, Bouhlef E, Vandewalle H, Monod H. Anaerobic threshold, muscle volume and hypoxia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989; 58: 826-832
36. Signorelli GR, Perim RR, Santos TM, Araujo CG. A Pre-season Comparison of Aerobic Fitness and Flexibility of Younger and Older Professional Soccer Players. *Int J Sports Med* 2012 Ahead of press:
37. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 153-156

38. Teixeira FP, Ricardo DR, Castro CL, Araujo CG. Evaluating cardiac vagal activity on a conventional electrocardiogram. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 378-383
39. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, Huang YH, Chang CJ. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1896-1901

2 ARTIGO 2

**EXERCISE HEART RATE GRADIENT: A NOVEL INDEX TO PREDICT
ALL-CAUSE MORTALITY**

Carlos Vieira Duarte

Jonathan Myers

Claudio Gil Soares de Araújo

Publicado: European Journal of Preventive Cardiology 2015 May;22(5):629-35

ABSTRACT

Aims: Although a considerable amount of evidence relates reduced exercise heart rate (HR) reserve and recovery to a higher risk of all-cause mortality, a combined indicator of these variables has not been explored. Our aim was to combine HR reserve and recovery into a single index and to assess its utility to predict all-cause mortality. **Methods and results:** Participants were 1,476 subjects aged between 41 and 79 years (937 men) who completed a maximal cycle cardiopulmonary exercise test while not using medication with negative chronotropic effects or having an implantable cardiac pacemaker. HR reserve (HR maximum – HR resting) and recovery (HR maximum – HR at 1-min post-exercise) were calculated and divided into quintiles. Quintile rankings were summed, providing risk categories ranging from 2 to 10 yielding an exercise heart rate gradient (EHRG), reflecting the magnitude of on and off-heart rate transients to exercise. Survival analyses were undertaken using EHRG scores and HR reserve and recovery in the lowest quintiles (Q1). During a mean follow-up of 7.3 years, 44 participants died (3.1%). There was an inverse trend for EHRG scores and death rate ($p < 0.05$) that increased from 1.2% to 13.5%, respectively, for scores 10 and 2. An EHRG score of 2 was a better predictor of all-cause mortality when compared to the Q1 for HR reserve and HR recovery (age-adjusted hazard ratios: 3.53, $p = 0.011$; 2.52, $p < 0.05$ and 2.57, $p < 0.05$, respectively). **Conclusions:** EHRG, a novel index, combining HR reserve and HR recovery, is a better indicator of mortality risk than either one alone.

Keywords: cardiopulmonary exercise testing; physical fitness; heart rate recovery; heart rate reserve; chronotropic response.

INTRODUCTION

Heart rate (HR) is primarily modulated by the autonomic nervous system¹ and is the simplest and most frequent cardiovascular variable assessed. A considerable amount of evidence relates particular HR measurements to a higher risk of all-cause mortality², including higher resting^{3, 4}, lower maximum⁵, lower HR reserve⁶ (HR maximum minus resting HR), and slower post-exercise recovery⁷ (even with submaximal exercise⁸), as well as its interactions with other variables⁹ and traditional risk predictors¹⁰.

The primary mechanism relating chronotropic disturbances with poor prognosis is thought to be parasympathetic dysfunction¹¹. Assuming HR is a reflection of sympathovagal balance¹², one could imply that appropriate resting or exercise HR recovery reflects a more preserved cardiac vagal tone, as is observed when comparing individuals with different clinical conditions¹³. However, since factors other than autonomic balance also influence HR responses to exercise¹⁴, and cardiac vagal tone does not fully explain HR maximum¹⁵, the association between HR impairment and mortality remains incompletely understood. Analyses of resting and exercise HRs in the same sample^{2, 16} have demonstrated that all HR variables predict mortality, but the predictive power varies considerably. Although different combinations of HR and other exercise variables have been assessed for all-cause mortality, for example the Duke Score, chronotropic incompetence and HR recovery¹⁰ or aerobic fitness and HR recovery⁹, the combined analysis of different HR measures during exercise has not been fully explored. It is possible that such an analysis may provide better predictive power for estimating mortality among patients undergoing exercise testing. An advantage of using these HR responses is that they are easily available and easily quantified, and are present in many existing data sets. In the current study, a novel index combining HR rise during maximal exercise and HR recovery after one minute is proposed and studied its association with all-cause mortality.

METHODS

Subjects

From 5,353 nonathletes referred for a comprehensive medical-functional evaluation between March 1997 and December 2011 in our clinic, 1,476 subjects (937 men; mean [\pm SD] age, 54 ± 9 years) were included in the current study based on fulfilling all the following criteria: a) having completed a maximal cycling cardiopulmonary exercise testing (CPET) with no clinical or electrocardiographic abnormalities that required early interruption; b) not having an implantable cardiac pacemaker; c) no usage of medication with negative chronotropic action; c) having been able to laid down on a examining bed immediately following exercise (supine recovery); and d) age between 41 and 79 years. All subjects volunteered for evaluation and signed an informed consent, authorizing the use of their data. All-cause mortality data were obtained from the State Health Surveillance System by censoring as of June 30, 2012. The research protocol and retrospective data analyses were formally approved by an Institutional Research Ethics Committee and are in accordance with terms of the Declaration of Helsinki.

Procedures

Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET)

Maximal CPETs were conducted by a trained physician and performed on a cycle ergometer (Cateye model EC-1600, Japan; or CG-04, Inbrasport, Brazil) using individualized ramp protocols. None of the CPETs were interrupted based on age-predicted HR maximum criteria or by the occurrence of relevant clinical, hemodynamic, ventilatory or electrocardiographic abnormalities; all were terminated at maximal volitional effort, with strong verbal encouragement. During CPET and for the following five minutes, one-lead electrocardiograms (ECG), typically CM5 or CC5, were continuously monitored and digitally recorded (Elite PC, Micromed, Brazil). Subjects wore a nose clip and their expired gases were collected through a pneumotachograph (preVent, MedGraphics, USA) and sampled by a metabolic analyzer (VO2000, MedGraphics, USA). Periodic calibrations were performed using a standardized 2-L syringe and gas mixtures of known concentrations. VO_2 max

relative to body weight ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) was indicated by the highest one-minute value, and age and gender-predicted values were calculated based on known equations¹⁷.

HR measurements

Resting HR was measured from a standard 12-lead ECG obtained in the supine position prior to CPET, and the highest HR value obtained during CPET was considered the HR maximum. Immediately after the test, subjects were laid down on a nearby examining bed and one-minute HR recovery was obtained. Two additional HR measurements were defined as follows: a) HR reserve = HR maximum minus supine HR at rest; and b) HR recovery = HR maximum minus one-minute supine HR post-exercise. All HR values were expressed in beats per minute (bpm).

DATA ANALYSIS

Although HR reserve and HR recovery were both measured in bpm, the magnitude of each response was quite different, being typically three to four-fold larger for HR reserve. Thus, in order to develop a practical model to combine the information available in these variables, the frequency distributions of HR reserve and HR recovery for all subjects were analyzed and divided into quintiles, with the lowest 20% of the results representing the lowest quintile (Q1). In order for both variables to have similar weight in the analyses, the quintile ranking for each subject was summed to form a novel index - exercise heart rate gradient (EHRG). The EHRG reflects the magnitude of on and off-heart rate transients to exercise and represents a dimensionless score calculated by simply adding the number of quintiles – ranging from 2 to 10 - separately obtained by the subject's HR reserve and HR recovery. For example, if a subject had a HR reserve within Q3 and a HR recovery within Q4, EHRG would read 7 (3 + 4). From nine possible values for the EHRG, a value of 2 represented those subjects who exhibited the lowest HR changes during the rest-exercise-rest transitions, that is, in the lowest quintiles for both HR reserve and HR recovery.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (percentiles 5th and 95th) and clinical data as n (%). Four survival analyses were performed with the log-rank (Mantel-Cox) Test to assess mortality risk: 1) each possible score for the EHRG; 2) EHRG 2 and grouped scores 3 to 10; 3) EHRG score 2, grouped scores 3 and 4, grouped scores 5 and 6 and grouped scores 7 to 10; and 4) EHRG scores 2 and 7 to 10 and Q1 HR reserve and Q1 HR recovery. In sequence, Cox proportional hazards models were used to assess the influence of age and VO₂ maximum (presented as both absolute value and % of predicted) on mortality predicted by the EHRG on the 2nd, 3rd and 4th analysis. Statistical calculations and figures were performed by either Prism (version 5.01; Graphpad, USA) or SPSS (version 17; SPSS, USA), and a p-value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Sample characteristics are presented in table 1. During the mean follow-up of 7.3 \pm 4.6 years (0.9-15.7 years) 44 subjects died (3.1%). About 10% of the subjects were classified as having an EHRG of 2, and the distribution of the number of subjects for each of the EHRG scores, ranging from 2 to 10, is presented in figure 1. The ranges of HR reserve and HR recovery for each one of the respective quintiles are presented in table 2.

Table 1. Demographic and exercise parameters of participants (n=1476)

Age (years)	54.2 \pm 9.1 (42-72)
Height (cm)	169.9 \pm 9.2 (154.4-185)
Weight (kg)	78.4 \pm 16.9 (54.7-106.9)
Body mass index (kg/m ²)	27 \pm 4.7 (20.8-35.5)
HR resting (bpm)	67 \pm 11.1 (50-80)
Exercise duration (min)	10.3 \pm 2.3 (7-14)
HR maximum (bpm)	163.2 \pm 17.4 (129-187)
% of age-predicted maximum HR	97.9 \pm 8 (81-110)
HR reserve (bpm)	96 \pm 19.8 (60-124)
HR recovery (bpm)	36 \pm 11.4 (18-55)
Relative VO ₂ max (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	28.4 \pm 9.7 (14.3-46.2)
Predicted VO ₂ max (%)	96 \pm 29 (53-150)
Follow Up (years)	7.3 \pm 4.6 (0.9-15.7)
Healthy (absence of known diseases)	364 (24.7)
Coronary artery disease	88 (6.1)
Acute myocardial infarction	33 (2.2)
Myocardial revascularization	30 (2.0)
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	50 (3.4)
Hypertension	383 (25.9)
Diabetes mellitus	75 (5.1)

* results are expressed as mean \pm standard deviation (5th and 95th percentiles); HR - heart rate; max - maximum; predicted maximal HR = 208 - 0.7 x age (years) . Clinical data: n (%)
 HR reserve: HR maximum - HR resting (bpm) ; HR recovery: HR maximum - HR at 1-min post-exercise.

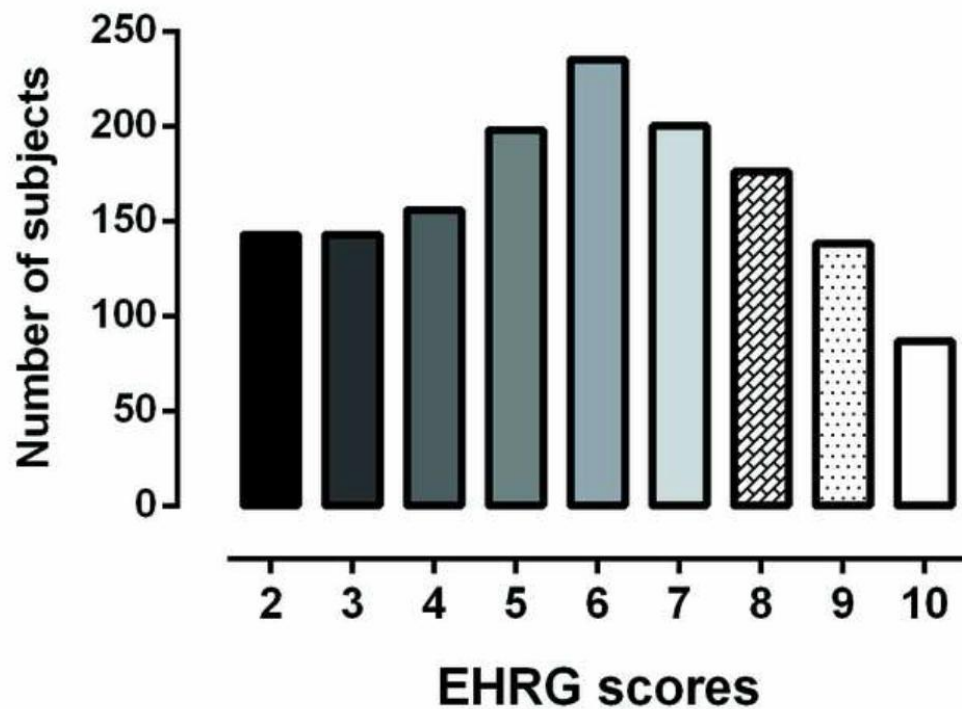


Figure 1 – Frequency distribution of the number of subjects for every exercise heart rate gradient (EHRG) value, ranging from 2 to 10.

Table 2. Cutoff values for each heart rate reserve and heart rate recovery quintiles.

	Reserve heart rate (bpm)	Recovery heart rate (bpm)
First quintile	24 to 80	0 to 27
Second quintile	81 to 94	28 to 33
Third quintile	95 to 104	34 to 39
Fourth quintile	105 to 113	40 to 45
Fifth quintile	114 to 151	46 to 87

Bpm = beats per minute; Reserve = heart rate maximum minus supine heart rate resting;
 HR recovery = HR maximum minus one-minute supine HR recovery

All four Log-rank analyses using different combinations of EHRG scores were statistically significant ($P<0.05$) indicating a gradient for reduction in mortality as EHRG scores were higher. Overall mortality increased from 1.2% to 13.5% for EHRG scores of 10 and 2, respectively. However, intermediate values for EHRG showed considerable overlap, making the ability to predict mortality more clear when an EHRG score of 2 was compared with other scores. EHRG scores between 7 and 10 were chosen as the reference because their death rates were similar (around 1.2%).

Table 3 presents the proportional hazards results for the 2nd, 3rd and 4th analyses of EHRG for both unadjusted (UHR) and age-adjusted (AHR) models. Inclusion of VO_2 maximum (presented both as relative value and as percentage of predicted) as a covariate did not significantly influence the Cox model ($p>0.05$), so the data are not shown.

Table 3. Cox proportional hazard ratio analyses for EHRG scoring, Q1 HR reserve and Q1 HR recovery [Hazard Ratio (95% CI; p value)].

	Age - adjusted	Unadjusted
EHRG = 2 and >2		
EHRG 2	3.314 (1.670-6.575; p=0.01)	6.057 (3.299-11.120; p<0.01)
EHRG >2	Ref	Ref
EHRG 2, 3 & 4, 5 & 6 and 7-10		
EHRG 2	4.457 (1.610-12.333;p=0.04)	9.848 (4.083-23.757;p<0.01)
EHRG 3&4	1.458 (0.519-4.095;p=0.47)	2.493 (0.948-6.552;p=0.64)
EHRG 5&6	1.410 (0.530-3.753;p=0.49)	1.791 (0.682-4.706;p=0.24)
EHRG 7-10	Ref	Ref
EHRG 2, Q1 HR Reserve, Q1 HR Recovery and EHRG 7-10		
EHRG 2	3.518 (1.340-9.239;p=0.01)	9.750 (4.043-23.516;p<0.01)
Q1 HR Reserve	2.518 (1.012-6.269;p<0.05)	5.906 (2.534-13.765;p<0.01)
Q1 HR Recovery	2.571 (1.040-6.356;p<0.05)	5.449 (2.337-12.701;p<0.01)
EHRG 7-10	Ref	Ref

EHRG - exercise heart rate gradient (sum of quintiles for reserve and recovery heart rate); Q1 - first quintile; HR - heart rate; HR reserve: HR maximum – HR resting (bpm) ; HR recovery: HR maximum – HR at 1-min post-exercise.

EHRG was identified as a significant predictor of all-cause mortality when a score of 2 was compared with all other scores (UHR: 6.06, $p<0.01$, AHR: 3.31, $p=0.01$). A comparison between Q1 HR reserve, Q1 HR recovery and the EHRG confirmed the higher strength of the latter variable as a predictor of all-cause mortality, as seen when the UHR and AHR models were compared (EHRG score 2 UHR: 9.75, $p<0.01$

and AHR: 3.52, $p=0.01$; Q1 HR reserve UHR: 5.91, $p<0.01$ and AHR: 2.52, $p<0.05$; Q1 HR recovery UHR: 5.44 $p<0.01$ and AHR: 2.57, $p<0.05$).

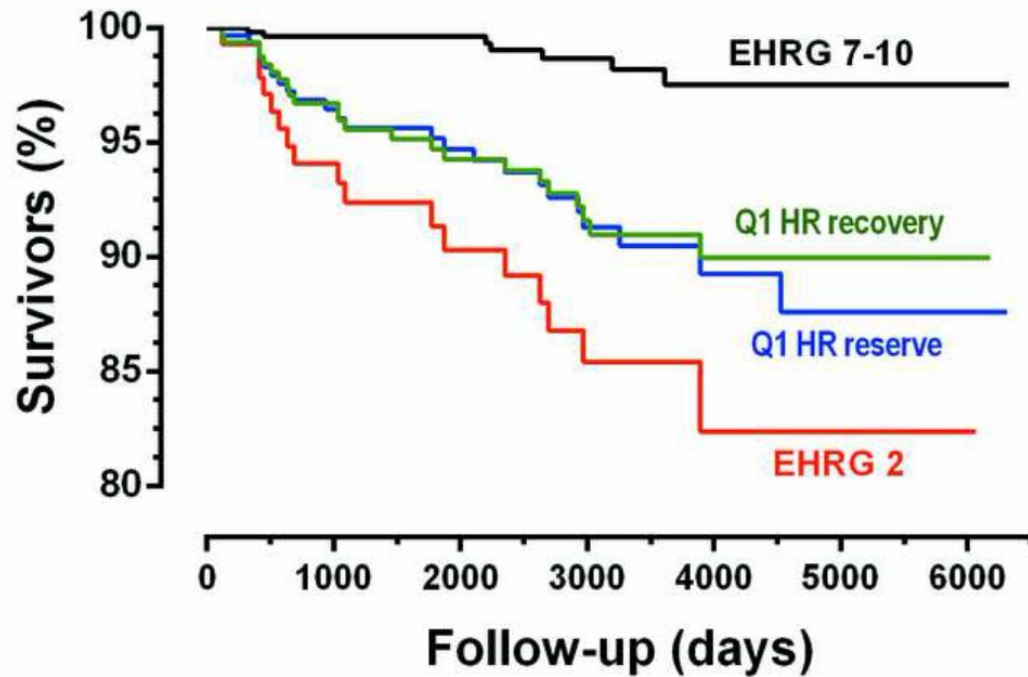


Figure 2 – Kaplan-Meier survival curves comparing exercise heart rate gradient (EHRG) from reference value (7-10) with the lowest quintiles (Q1) of the heart rate (HR) reserve, HR recovery and EHRG of 2, meaning those who had exercise responses in the Q1 for both HR reserve and HR recovery.

Discussion

The relationship between various exercise HR measurements and cardiovascular risk is supported by numerous studies over the last two decades^{2, 5, 7, 16}. Increased resting HR, which affects HR reserve, is associated with increased mortality risk and has been shown to be heightened in numerous conditions across the cardiovascular disease spectrum, including endothelial dysfunction, atherosclerotic lesion formation and plaque rupture, leading to end-stage cardiovascular disease¹⁸. HR exercise transients and their association with parasympathetic nervous system activity¹⁹, as well as the prognostic power of HR both at rest and in response to exercise, have been extensively studied for at least three decades^{2, 5-7, 10,20}. To the best of our knowledge, however, the current study is the first to combine in a single index HR responses from rest to maximal exercise and in recovery. In addition, the clinical characteristics of our sample were similar to that seen in daily medical practice, and then at lower risk as compared to other studies. Since those taking negative chronotropic medications were excluded, a true evaluation of the magnitude of HR exercise transients was possible. The relatively healthy characteristics of our sample is further corroborated by the results of the measured VO₂ max and HR maximum that were close to age-predicted values, as seen in table 1.

While some studies suggest no differences between samples with or without use of negative chronotropic medications^{10, 21}, conflicting results have been reported regarding the effects of beta-blockers on the association between HR recovery and mortality risk^{7, 22}. Although HR recovery is influenced by vagal reactivation, the overall effect of parasympathetic activity is relatively modest²³, suggesting that other variables influence the magnitude of the HR decay in the post-exercise period. Consequently, it is not possible to infer that the higher mortality risk for those having a slower HR recovery is exclusively related to a diminished cardiac vagal tone or if it has also been modulated by sympathetic activity.

Log-rank tests for every possible score of the EHRG (1st analysis) suggest that the EHRG is an better discriminator among those at risk in the lower quintiles, whereas mortality risk in subjects beyond a value of 2 tended not to differ as seen in the grouped analyses between EHRG (3rd analysis – EHRG 2, 3 and 4, 5 and 6 and 7-10) (table 3). Such predictive power is interesting, especially when considering those that supposedly are at no clear risk. Although higher levels of physical

fitness are known to delay all-cause mortality²⁴, in our sample maximal VO₂ did not help to discriminate those at risk for all-cause mortality. This is most likely explained by our upper socio-economic class sample with almost 25% of healthy individuals, an average 96% of age-predicted VO₂ maximum and comparatively high cardiorespiratory fitness (3/4 of the sample was above 75% of the age-predicted VO₂ maximum). One study²⁵ reported that HR reserve, independent from cardiorespiratory fitness, was inversely associated with mortality among men. HR reserve was a more powerful predictor of cardiovascular mortality in younger men, whereas fitness and other established risk factors were better predictors of all-cause mortality in older men; findings that can be related to our sample.

Subsequent analyses comparing survival curves obtained from EHRG, Q1 HR reserve and Q1 HR recovery, as seen in figure 2, indicated that an EHRG score of 2 is a better predictor of outcomes than each of its components. Analysis of different HR measures to predict mortality risk has been studied with larger samples and for longer follow up periods^{6, 16}, but a combined analysis in the same sample to discriminate those at a higher risk for all-cause mortality has not been reported previously to the best of our knowledge. A measure that provides a 9-fold higher univariate risk compared to a control group and that provides an estimate of risk roughly double that of established variables, and is likely already available in most data samples, is undoubtedly a variable that deserves further study in other data sets. Even when adjusted for age, the predictive value of EHRG is superior to Q1 HR reserve and Q1 HR recovery.

Our findings are consistent with most, but not all, previous studies. For instance, Gaibazzi et al²⁶ found no significant association between HR recovery and mortality risk when assessed one minute after exercise termination; however, in this particular study, the recovery phase was active, in contrast to ours. Differently from our results, Savonen and colleagues²⁷ used HR recovery at two minutes to analyze mortality risk and found that this variable remained a good predictor of mortality risk only when chronotropic response to exercise was not included in the statistical model. Possible explanations for these conflicting results could be the use of 2-min post-exercise to determine HR recovery, distinct mode of determining rest-exercise chronotropic response and exercise recovery protocols, as well as, marked differences in sample characteristics (e.g., % of subjects using relevant medications). Additionally, the lack of association between HR one-minute post-exercise and mortality risk reported in

some other studies may be related to the method to assess HR recovery, such as when the subject performs a partial⁹ or complete²⁶ active recovery, or by including subjects taking beta-blockers²⁸ which undoubtedly affects HR maximum and thus the magnitude of HR recovery.

Although many different mathematical strategies have been used in efforts to improve discrimination of mortality risk in the context of the exercise test, a measure as simple as HR recovery has repeatedly been demonstrated to powerfully predict mortality^{2, 7, 21, 22, 25, 29}. Our strategy to identify those simultaneously exhibiting HR reserve and HR recovery values in the lowest quintile has great potential for clinical use because these responses are available from virtually every test and are easily measured. Future studies should be undertaken to validate this strategy in larger samples, determine its portability and by the application of different methods. These methods include cycle ergometers versus treadmills, different exercise protocols, and different methods to quantify HR reserve – standing resting versus supine resting, HR recovery measured at one-minute versus two-minutes, the sitting versus supine position, and active versus passive recovery. The current approach could easily be replicated using other data sets, in which the utility of EHRG could be further assessed in other populations and applying some of these different methods.

CONCLUSION

EHRG, an indicator of on and off HR exercise transients, obtained by performing an analyses of three HR measurements – resting, maximum and recovery, and simplified by a combination of two variables – HR reserve and HR recovery - is a better discriminator of mortality risk than each one of these variables alone. Since these HR measurements are likely available in most exercise laboratory databases, additional work could be easily accomplished to further explore the utility of HR reserve, HR recovery, and their combination in stratifying mortality risk.

References

1. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48(5):342-62.
2. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352(19):1951-8.
3. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(6):1489-94.
4. Woodward M, Webster R, Murakami Y, Barzi F, Lam TH, Fang X, Suh I, Batty GD, Huxley R, Rodgers A. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality : evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *Eur J Prev Cardiol* 2012:Published June 20, 2012, doi: 10.1177/2047487312452501. [Epub ahead of print].
5. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93(8):1520-6.
6. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, Rodahl K. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995;6(8):667-79.
7. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341(18):1351-7.
8. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132(7):552-5.
9. Kokkinos P, Myers J, Dourmas M, Faselis C, Pittaras A, Manolis A, Kokkinos JP, Narayan P, Papademetriou V, Fletcher R. Heart rate recovery, exercise capacity, and mortality risk in male veterans. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(2):177-84.
10. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):215-21.

11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59(4):256-62.
12. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(18):1725-33.
13. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1529-35.
14. Pierpont GL, Voth EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2004;94(1):64-8.
15. Duarte CV, Araujo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. *Int J Sports Med* 2013;34(6):502-6.
16. Jouven X, Escolano S, Celermajer D, Empana JP, Bingham A, Hermine O, Desnos M, Perier MC, Marijon E, Ducimetiere P. Heart rate and risk of cancer death in healthy men. *PLoS One* 2011;6(8):e21310.
17. Jones NL. *Clinical exercise testing*. Philadelphia: Saunders; 1975.
18. Custodis F, Reil JC, Laufs U, Bohm M. Heart rate: A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol* 2013: Published June 24, 2013, doi: 10.1016/j.jjcc.2013.02.018. [Epub ahead of print].
19. Araujo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985;6(2):68-73.
20. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112(6):736-49.
21. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):831-8.
22. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284(11):1392-8.

23. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araujo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest* 2005;127(1):318-27.
24. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262(17):2395-401.
25. Cheng YJ, Macera CA, Church TS, Blair SN. Heart rate reserve as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):1873-8.
26. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. One-minute heart rate recovery after cycloergometer exercise testing as a predictor of mortality in a large cohort of exercise test candidates: substantial differences with the treadmill-derived parameter. *Ital Heart J* 2004;5(3):183-8.
27. Savonen KP, Kiviniemi V, Laaksonen DE, Lakka TA, Laukkanen JA, Tuomainen TP, Rauramaa R. Two-minute heart rate recovery after cycle ergometer exercise and all-cause mortality in middle-aged men. *J Intern Med* 2011;270(6):589-96.
28. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 2004;93(4):445-9.
29. Gorelik DD, Hadley D, Myers J, Froelicher V. Is there a better way to predict death using heart rate recovery? *Clin Cardiol* 2006;29(9):399-404.

3 ARTIGO 3

**TREINAMENTO DA TRANSIÇÃO RÁPIDA REPOUSO-EXERCÍCIO PARA
AUMENTO DO TÔNUS VAGAL CARDÍACO.**

Carlos Vieira Duarte
Claudia Lucia Barros de Castro
Claudio Gil Soares de Araújo

RESUMO

Disfunção vagal cardíaca é associada a um pior prognóstico clínico, e um dos potenciais benefícios do exercício físico regular é o aumento do tônus vagal cardíaco (TVC). Como nas transições repouso-exercício-repouso o TVC é rapidamente inibido e reativado, hipotetizou-se que um treinamento desta transição - denominado treinamento vagal (TV) - em indivíduos com TVC reduzido poderia reverter essa disfunção. Participantes que ingressaram em um programa de exercício supervisionado (PES) com índice vagal cardíaco (IVC) baixo ($\leq 1,30$ no teste de exercício de quatro segundos) foram randomizados para um estudo com delineamento cruzado (duas etapas de oito semanas), com ou sem três sessões semanais de TV - cinco séries de 5 s de pedalada rápida sem carga, intercalada com 55 s de intervalo em repouso, sentado. Após rígidos critérios de inclusão e exclusão (controle do uso de medicação, condição clínica relevante e aderência ao PES), 44 pacientes (64% homens; $65,5 \pm 11,4$ anos) finalizaram o estudo. Houve discreta melhora no IVC em 16 semanas (1,19 vs 1,22; $p=0,02$), mas não se pôde afirmar que a diferença no IVC se deveu ao período em que foi realizado o TV ($p=0,36$). Portanto, 16 semanas de PES, incluindo oito semanas com treinamento de TV, aumentam a resposta vagal à transição repouso-exercício, embora não tenha sido possível atribuir os resultados exclusivamente ao TV. Futuros estudos são necessários para esclarecer se uma maior duração e/ou maior número de repetições no TV poderão promover uma melhora mais acentuada do TVC em indivíduos com níveis iniciais baixos.

Palavras-chave: sistema nervoso parassimpático, reabilitação cardíaca, teste de 4 segundos, testes autonômicos

INTRODUÇÃO

Há uma relação inversa e significativa entre o risco de mortalidade e o tônus vagal cardíaco (TVC)¹, que tende a estar reduzida em determinadas condições clínicas, tais como a diabetes melito², a hipertensão arterial³ e imediatamente após o infarto do miocárdio⁴. A prática regular de exercícios físicos provoca, entre os vários benefícios para a saúde, a melhora da modulação autonômica cardíaca, tanto em indivíduos saudáveis do ponto de vista cardiovascular^{5,6} como em cardiopatas⁷. Uma das técnicas utilizadas para a avaliação autonômica é o teste de exercício de quatro segundos (T4s), que avalia o TVC pela magnitude da variação da frequência cardíaca na transição rápida repouso-exercício⁸ e que tem se mostrado simples, válido e fidedigno⁹.

Uma possibilidade teórica interessante, e não devidamente explorada na literatura, seria estudar se um treinamento de repetições do arco reflexo de inibição e reativação vagal induzidos pelo exercício poderiam resultar em benefício específico nos indivíduos com níveis disfunção vagal. Dados preliminares do nosso grupo de pesquisa, obtidos em participantes de um programa de exercício supervisionado (PES), sugerem que, pelo menos em alguns participantes, esse treinamento específico, feito de forma adicional aos exercícios realizados sistematicamente em um programa de exercício supervisionado (PES) e emulando o protocolo adotado T4s foi positivo. Desta forma, o presente ensaio clínico randomizado foi realizado em pacientes que ingressaram em um PES e que possuíam com níveis iniciais baixos de TVC e objetivou avaliar a possível influência concomitante de oito semanas de treinamento específico da transição rápida repouso-exercício, o qual denominamos treinamento vagal (TV), sobre o TVC.

MÉTODOS

Amostra

Partindo de um total de 1320 indivíduos que foram submetidos a uma avaliação em Medicina do Exercício em uma clínica privada, entre maio de 2011 e fevereiro de 2013, foram identificados 254 indivíduos com intenção de iniciar um PES. Considerando apenas aqueles com um resultado no T4s igual ou menor que 1,30, foram identificados 177 indivíduos inicialmente aptos a participar no estudo. Os critérios inicialmente aplicados para exclusão dos indivíduos foram: a) possuir um resultado no T4s maior do que 1,3 (caracterizado como um valor baixo de TVC de acordo com a base de dados do laboratório) na avaliação pré-participação; b) ter marcapasso cardíaco implantado e c) ter limitações osteomioarticulares, cognitivas e/ou neurológicas que interferissem na execução do T4s.

Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido específico e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional sob o número 161.0.312.000-11, consoante com os termos da Declaração de Helsinque, e com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O ensaio clínico está registrado na plataforma virtual Ensaio Clínicos (UTN: U1111-1149-5285) e também na base de dados do Clinical Trials sob o número NCT01977742. A avaliação em Medicina do Exercício realizada previamente ao ingresso no PES consistiu em uma anamnese, exame físico, eletrocardiograma e espirometria de repouso, ampla avaliação cineantropométrica, T4s e teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo.

Procedimentos

O TCPE foi realizado em cicloergômetro de membros inferiores (CG-04; Inbrasport; Brasil) ou esteira (ATL Master; Inbrasport, Brasil), e o protocolo de avaliação, individualizado de rampa, já foi descrito anteriormente^{10,11}. Para a avaliação do TVC foi utilizado o T4s que, sucintamente, consiste em o indivíduo fazer: 1) sentado no cicloergômetro, uma apneia inspiratória máxima e manter por 12 segundos; 2) entre o quinto e o nono segundo dessa apneia, pedalar, sem qualquer resistência adicionada, o mais rápido possível; 3) quatro segundos após retomar ao padrão respiratório normal. A manobra foi sempre realizada pelo menos duas vezes com um intervalo suficiente para que o valor da frequência cardíaca retornasse a um valor igual ou próximo aquele observado antes da primeira manobra.

A estimativa do TVC é feita através do resultado do IVC no T4s, que é obtido pela razão entre as durações do intervalo RR imediatamente antes do exercício, chamado RRB, e do intervalo RR mais curto durante o exercício, chamado RRC⁸. O registro eletrocardiográfico foi obtido de forma contínua em uma única derivação, geralmente CM5 ou CC5 (Elite ErgoPC 3.3.6.2, Micromed, Brasil), sendo iniciados quatro segundos antes do primeiro comando verbal e mantidos por 35 segundos. Estas medidas foram realizadas de acordo com o protocolo do T4s, analisadas e reportadas por um avaliador experiente no procedimento. Visando obter a maior resposta vagal do indivíduo, somente a melhor medida obtida foi utilizada para análises posteriores. Os indivíduos foram alocados de forma randômica em dois grupos, utilizando a função *random* do software Quattro Pro versão X4: o grupo que inicia o TV (ITV) iniciou o PES e, concomitantemente o TV. na terceira sessão de exercícios, enquanto o outro grupo que iniciava não fazendo o TV (INTV) não fazia o TV nas primeiras oito semanas e participava nas primeiras oito semanas somente das sessões convencionais do PES. Após oito semanas de PES, as condições eram invertidas, com o grupo ITV fazendo apenas PES e o grupo INTV fazendo PES + TV (figura 1).

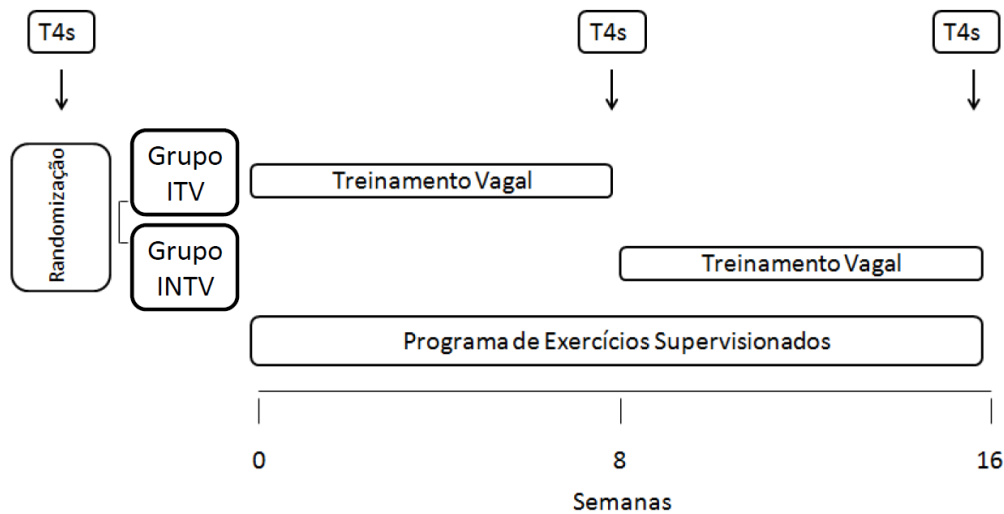


FIGURA 1 – desenho do estudo em delineamento cruzado (*crossover design*).

Inicialmente foram alocados 106 indivíduos no grupo ITV e 71 no INTV. Posteriormente, para efeito da análise final dos dados foram eliminados todos os indivíduos que frequentaram menos de 13 sessões em cada uma das duas etapas de oito semanas de realização do estudo. O protocolo de TV era realizado após a breve avaliação médica pré-sessão e antes de iniciar qualquer outro exercício do PES e consistia em realizar cinco transições rápidas repouso-exercício, da seguinte forma: o indivíduo permanece sentado e parado por 55 segundos e em seguida começa a pedalar, o mais rápido possível, por 5 segundos no cicloergômetro de membros inferiores (EC-1600, Cateye, Japão), sem qualquer resistência adicionada aos pedais. Todos os indivíduos foram submetidos a reavaliações com o T4s ao final de cada fase do estudo, isso é, após oito e 16 semanas de intervenção.

Análise estatística

Para analisar o efeito no IVC de 16 semanas de PES no qual se fez apenas concomitantemente oito semanas de TV - nas primeiras oito ou nas últimas oito semanas -, utilizou-se o teste-t emparelhado. Para tentar evidenciar o efeito isolado do TV, utilizou-se análise estatística específica¹², a qual avalia a diferença entre os períodos (apenas PES ou PES + TV) através de teste-t simples para amostras independentes, usando as diferenças intra-individuais entre os desfechos em ambos os períodos como dado bruto.

Como em um estudo com delineamento cruzado (crossover trial) o indivíduo é o controle de si mesmo, não há necessidade formal de um grupo controle adicional para se observar a resposta do TVC especificamente em relação ao TV. Entretanto, é possível que o PES por si só já aumente o TVC mesmo se realizado sem o TV. Nesse sentido, e como dispomos de dados relativos ao IVC de clientes que frequentaram o PES em época anterior à implementação do treinamento do TV, optamos por analisar também a evolução do IVC de 15 indivíduos que fizeram somente o PES (reavaliados entre quatro e 12 meses) – grupo controle -, com o objetivo de analisar o comportamento do IVC em um grupo distinto e que não realizou o protocolo do TV e comparar com a amostra de 44 indivíduos do presente estudo.

Em síntese, foram feitas as seguintes análises: a) teste-t entre as médias do grupo controle de 15 indivíduos que realizaram o PES, mas não o TV, para se observar o efeito isolado do PES no TVC; b) teste-t emparelhado da amostra inteira (n=44) para avaliar o efeito de 16 semanas de PES, incluindo oito semanas de TV, comparando as médias antes e após as 16 semanas (independentemente de ter sido feito TV nas oito semanas iniciais ou finais do estudo); e c) para avaliar o efeito específico e adicional do TV no IVC, utilizou-se teste-t simples usando a diferença intra-indivíduo após cada um dos dois períodos (oito semanas fazendo TV ou oito semanas sem fazer o TV) como dado bruto. Para se fazer esta análise é necessário realizar um pré-teste, para avaliar se há um possível efeito residual entre uma fase e outra; também através de teste-t independente, mas utilizando a soma, aos invés da diferença, dos valores medidos em ambos os períodos para cada indivíduo e comparado sobre os dois grupos¹².

RESULTADOS

Dos 177 indivíduos que iniciariam o PES, apenas 164 efetivamente ingressaram. Após eliminar os indivíduos de acordo com a frequência mínima (13 sessões em cada uma das etapas de oito semanas), obtivemos um n de 44 indivíduos, sendo 31 no grupo ITV e 13 no grupo INTV.

Os principais dados antropométricos e demográficos da amostra dos 44 indivíduos que concluíram o estudo são apresentados na tabela 1. Estes dados não diferem muito do grupo controle de 15 indivíduos que participaram do PES, mas não fizeram TV, a saber: 60% de homens e toda a amostra com médias \pm desvio padrão de $57 \pm 10,2$ anos de idade, $79 \pm 12,4$ kg de peso corporal, $169 \pm 7,6$ cm de altura, IVC de $1,31 \pm 0,17$ e frequência cardíaca de repouso de 70 ± 11 batimentos por minuto.

Tabela 1. Dados antropométricos e clínicos da amostra (N = 44; 28 homens)*

Variáveis	Resultados
Idade (anos)	$65,5 \pm 11,4$ (40-83)
Altura (cm)	$168,5 \pm 9,9$ (149-185)
Peso corporal (kg)	$79,4 \pm 16,3$ (50-107)
Índice de massa corporal - IMC (kg/m^2)	$27,8 \pm 4,4$ (19-37)
Índice vagal cardíaco - IVC (ms)	$1,19 \pm 0,07$ (1,06-1,30)
Intervalo RR mais longo - RRB (ms)	885 ± 140 (661-1137)
Intervalo RR mais curto - RRC (ms)	744 ± 119 (551- 938)
Frequência cardíaca de repouso - FC Rep (bpm)	$64 \pm 9,4$ (49-82)

* resultados expressos como média \pm desvio padrão (percentis 2,5 e 97,5)

TABELA 1 – principais dados antropométricos e demográficos da amostra.

Os resultados indicam que a) o IVC dos indivíduos que participaram do PES, mas não fizeram o treinamento da TV juntamente com o PES, não evoluiu de forma significativa ($n=15$, média \pm erro padrão da média $1,31 \pm 0,05$ vs $1,25 \pm 0,03$, $p=0,06$); b) o efeito do PES juntamente com o TV alterou o IVC após 16 semanas de forma

discreta, mas significativa ($n=44$, $1,19\pm 0,01$ vs $1,22\pm 0,02$, $p=0,02$) (figura 2); e c) embora não tenha havido no pré-teste efeito residual entre as fases ($p=0,41$), o que possibilita a comparação entre os períodos com e sem TV, não se pôde atribuir exclusivamente ao TV a melhora discreta na IVC após 16 semanas de PES e oito semanas de TV ($p=0.36$).

DISCUSSÃO

As principais informações deste estudo são: 1) é possível um aumento no TVC, representado pelo IVC, após 16 semanas de exercícios físicos realizados em um PES, quando realizado com juntamente com o TV por, pelo menos, oito semanas. O mesmo não parece ocorrer em decorrência dos exercícios realizados no PES sem o TV sendo realizado de forma adicional; 2) ainda que o TV pareça influenciar positivamente a adaptação no IVC, não se pode afirmar que este foi o responsável pela discreta melhora no IVC, e 3) a adaptação no TVC parece não ocorrer da mesma forma entre indivíduos de diferentes características clínicas e antropométricas.

A melhora na modulação autonômica em decorrência do treinamento físico é objeto de diversos estudos, com diferentes intervenções, durações, amostras e, conseqüentemente, resultados variados. Entende-se de maneira geral que o treinamento físico altera o balanço autonômico a favor de uma predominância vagal¹³, o que tem implicações importantes para indivíduos com delicada condição clínica, como insuficiência cardíaca¹⁴. Indivíduos pós-infartados podem, através do treinamento físico, alterar positivamente a modulação vagal¹⁵, em um programa de treinamento 3x semana, em sessões de 60 minutos, o que provavelmente tem repercussão positiva no prognóstico clínico. Mas analisando alguns destes estudos (e utilizando como base a elegante revisão sobre o efeitos do efeito do treinamento sobre a feita por Routledge *et al*¹⁶), notam-se evidências com resultados distintos.

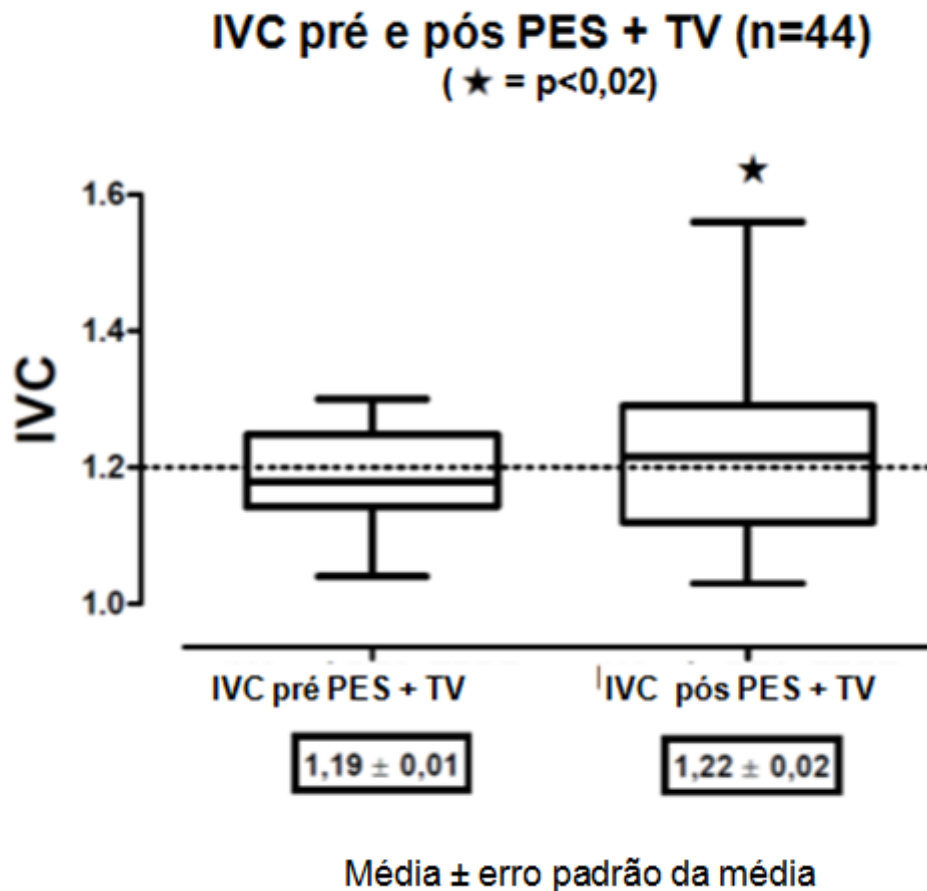


FIGURA 2 - Efeito do programa de exercícios supervisionados (PES) juntamente com o treinamento vagal (TV) no índice vagal cardíaco (IVC) após 16 semanas (8 semanas de treinamento da TV nas primeiras ou últimas oito semanas)

Assim como se nota a melhora em índices da variabilidade da frequência cardíaca relacionados à atividade vagal cardíaca através do treinamento físico, em condições como pós-infarto do miocárdio (após oito semanas – melhora no grupo exercício)¹⁷, insuficiência cardíaca (três meses)¹⁸, angioplastia (oito semanas) e diabetes mellito (16 semanas)¹⁹, da mesma forma destacam-se evidências com resultados discordantes, tais como: ausência de diferença entre grupo controle e grupo exercício no componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, o qual (no período entre o segundo e o oitavo mês após infarto do miocárdio)²⁰; ausência de diferença na modulação autonômica em repouso (supino, livre respiração) entre grupo controle e exercício, após três meses de reabilitação cardíaca de baixa intensidade (houve aumento apenas na reatividade vagal -

respiração controlada, posição supina e sob estresse ortoestático; em pé)²¹ e ausência de melhora na variabilidade da frequência cardíaca após um ano de treinamento 2x/semana de treinamento aeróbio e 2x/semana de treinamento de força²². Isto reforça a ideia de que o entendimento dos principais mecanismos e adaptações possíveis de se obter pelo treinamento físico está longe de se esgotar, o que reforça a necessidade de se desenvolver protocolos alternativos, tal como o utilizado no TV.

O monitoramento do balanço autonômico, geralmente direcionado em indivíduos saudáveis para monitoramento da fadiga e prevenção de overtraining²³, pode ser utilizado em condições clínicas, onde o foco na melhora do balanço autonômico tem como intuito a diminuição da chance de um evento cardiovascular¹⁸. Além do treinamento tradicional, de duração maior e sessões mais longas, é possível que períodos e sessões mais curtas já tragam benefícios. La Rovere *et al.*, demonstraram que mesmo um programa de treinamento mais curto (quatro semanas) afeta positivamente o TVC ainda que somente apenas em resposta à um estresse fisiológico - após tilt test - mas não em situação de repouso²⁴. Observa-se que a influencia do treinamento aeróbio na modulação autonômica não é da mesma magnitude que a da potência aeróbia. Também se observou que um ano de treinamento moderado (duas a três vezes por semana) promoveu um aumento de 6,4% no VO₂ máximo, mas não alterou a modulação autonômica cardíaca em homens sedentários entre 55 e 75 anos de idade²⁵.

Apesar da importante influencia da genética na variabilidade da frequência cardíaca, sendo sua importância estimada entre 39 e 65%²⁶, a adaptação vagal ao treinamento é estudada sob diferentes ângulos, entre eles a duração da sessão de exercício. Estudos experimentais apontam uma adaptação vagal semelhante com sessões diárias de 30 minutos, sem benefícios adicionais ao se realizar sessões com o dobro de duração²⁷. Neste aspecto, o presente estudo testa a hipótese de um treinamento de curta duração (5 minutos/ 3x semana), realizado juntamente ao treinamento físico aeróbio tradicional, ter um impacto positivo no TVC, o que se confirmou, mas de forma modesta.

Em relação à segurança do TV, durante o período do estudo houve apenas um ocasião na qual o pedal do ciclo de membros inferiores se soltou durante o pedalar rápido, ferindo superficialmente a perna de um dos indivíduos do estudo. Excluindo este incidente, todos os indivíduos realizaram o protocolo do TV sem complicações,

mesmo aqueles em idade avançada (25% da amostra com mais de 75 anos de idade). O TV mostrou-se, em geral, simples, bem aceito pelos indivíduos, pouco arriscado e fácil de fazer, uma vez que até indivíduos de mais de 80 anos conseguiram cumprir ambas as etapas (treinando um total de pelo menos 26 sessões) de forma simples e sem incidentes.

No melhor do nosso conhecimento, não há na literatura um protocolo específico de exercícios para aumentar o TVC. A tentativa de estabelecer isto, especialmente em um ambiente com alta validade externa (um PES) e utilizando um protocolo curto (cinco minutos), simples (não demanda equipamentos sofisticados), de baixa demanda energética (pedalar rapidamente, em um ciclo sem carga), bastante seguro (um incidente em 908 sessões), é provavelmente um dos aspectos positivos do estudo.

Entre as limitações do estudo estão o fato de que sete indivíduos faziam protocolo de prensão manual²⁸, algo que comprovadamente afeta a modulação autonômica²⁹, mas uma vez que este número representa apenas 16% da amostra total, entendemos que a influencia no resultado final do estudo, se houver, é modesta. Também é possível que um período maior que oito semanas para o treinamento do TV fosse interessante, mas isto provavelmente afetaria de maneira muito importante a taxa de abandono, o que poderia ter comprometer de forma importante o estudo. Finalmente, se fosse possível eliminar a influencia dos exercícios aeróbios e de fortalecimento, alocando os indivíduos para fazer exclusivamente o TV, é provável que os resultados fossem mais específicos, mas pelo fato do estudo ter se desenvolvido em um PES (o que permitiu um bom n ao final de quase dois anos de coleta de dados), isto não seria viável nem ético.

Futuros estudos se fazem necessários para entender possíveis implicações de um treinamento da transição rápida repouso-exercício, alterando variáveis como maior número de séries, um período maior de treinamento, a velocidade das rotações no ciclo e o uso de diferentes ergômetros. O T4s, no qual o TV é, de certa forma, inspirado, é um teste desenvolvido há 20 anos e foi validado através de bloqueio farmacológico⁸. Ele estima o TVC através do IVC, e sua correlação com mortalidade ainda precisa ser estabelecida, o que dificulta a avaliação do impacto da alteração nos valores obtidos na alteração do IVC com o treinamento (pré e pós TV: 1,19 e 1,22) e sua possível relevância no âmbito clínico.

Conclui-se então que o PES juntamente com o TV parece ser uma opção eficaz para aumentar o TVC, ainda que os efeitos sejam discretos e não se possa afirmar que o TV seja exclusivamente responsável pelo aumento no IVC. Dessa forma, futuros estudos são necessários para esclarecer mais detalhes sobre este tipo de intervenção, como esclarecer se uma maior duração e/ou maior número de repetições no TV poderão promover uma melhora mais acentuada do TVC em indivíduos com níveis iniciais baixos.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao CNPq e FAPERJ pelo suporte financeiro concedido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
2. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33:434-41.
3. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003;42:1106-11.
4. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392-8.
5. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:433-9.
6. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:16-24.
7. Saxton RE, Huang MZ, Plante D, et al. Laser and daunomycin chemophototherapy of human carcinoma cells. *J Clin Laser Med Surg* 1992;10:331-6.
8. Araujo CGS, Castro CLB, Nobrega ACL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
9. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Fidedignidade intra e interdias do teste de exercício de 4 segundos. *Rev Bras Med Esporte* 2003;9:293-8.
10. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:988-96.
11. Duarte CV, Araujo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. *Int J Sports Med* 2013;34:502-6.
12. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:276-81.

13. Shi X, Stevens GH, Foresman BH, Stern SA, Raven PB. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1406-13.
14. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.
15. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension* 2011;58:1049-56.
16. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:303-12.
17. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. *Clin Auton Res* 2007;17:39-45.
18. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.
19. Figueroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:437-44.
20. Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Giannuzzi P, Giordano A. Long-term adaptation of 24-h heart rate variability after myocardial infarction. The EAMI Study Group. *Exercise Training in Anterior Myocardial Infarction*. *Chest* 1992;101:304S-8S.
21. Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:159-66.
22. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1837-42.
23. Pichot V, Busso T, Roche F, et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1660-6.
24. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992;101:299S-303S.

25. Verheyden B, Eijnde BO, Beckers F, Vanhees L, Aubert AE. Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55-75 years. *J Sports Sci* 2006;24:1137-47.
26. Busjahn A, Voss A, Knoblauch H, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol* 1998;81:755-60.
27. Sant'Ana JE, Pereira MG, Dias da Silva VJ, Dambros C, Costa-Neto CM, Souza HC. Effect of the duration of daily aerobic physical training on cardiac autonomic adaptations. *Auton Neurosci* 2011;159:32-7.
28. Araujo CG, Duarte CV, Goncalves Fde A, Medeiros HB, Lemos FA, Gouvea AL. Hemodynamic responses to an isometric handgrip training protocol. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:413-9.
29. Millar PJ, MacDonald MJ, Bray SR, McCartney N. Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:509-15.
30. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J* 2004;147:e21.

4 DISCUSSÃO GERAL

A relação entre as respostas e as adaptações da frequência cardíaca (FC) ao exercício e o risco de mortalidade está amplamente descrita na literatura e encontra-se fundamentada em diversas evidências epidemiológicas. Há uma forte associação entre FC de repouso (FC Rep) elevada¹⁻⁷, uma reduzida FC máxima (FC Max)⁸⁻¹⁵ e uma FC de recuperação (FC Rec) lenta¹⁵⁻²¹ a um prognóstico desfavorável para saúde.

Também importante pelo mesmo motivo é a modulação autonômica²²⁻³⁰, em especial à relativa ao tônus vagal cardíaco (TVC), a qual pode ser estudada a partir da análise do comportamento da FC e pode ser utilizada para expressar eventuais adaptações autonômicas obtidas através do treinamento físico³¹⁻³⁵. A estimativa do TVC pode ser obtida através de diferentes métodos, sendo mais comuns os que utilizam as medidas da FC no repouso ou em resposta a um estímulo, como a variabilidade da FC (VFC)³⁶, arritmia sinusal respiratória³⁷ e o teste de exercício de quatro segundos (T4s)³⁸⁻⁴⁰.

Uma vez que estes aspectos se relacionam, mas não expressam exatamente os mesmos fenômenos fisiológicos, há a necessidade de se aprofundar no tema. O estudo das interações entre estes fatores, abordada nesta tese, contribui para uma melhor compreensão dos aspectos clínicos e fisiológicos relacionados à FC e, conseqüentemente, para uma melhor interpretação dos dados obtidos em um teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e na prescrição de exercícios com o objetivo de melhorar ou manutenção da saúde. Como a relação entre as medidas da FC e o risco de mortalidade estão bem documentadas, e para contextualizar a importância das análises realizadas nestes estudos, convém discutir previamente algumas das evidências e conceitos existentes na literatura.

A FC Rep é alvo de estudos epidemiológicos há pelo menos três décadas¹ e entre os fatores relacionados à mortalidade associada à uma FC Rep elevada estão:

- i. A contribuição para o processo aterosclerótico⁴¹, tendo como possível mecanismo o estresse de cisalhamento e a turbulência do fluxo sanguíneo⁴²;
- ii. Limitação do fluxo coronariano, tanto pelo desequilíbrio na oferta de sangue para o miocárdio entre áreas normais e aquelas perfundidas por artérias mais comprometidas por estenose⁴³ (uma distribuição

reduzida de fluxo sanguíneo chamada, de maneira não exatamente correta, de “*collateral steal phenomenon*”⁴⁴⁻⁴⁶), como também pela perda de pressão, relacionada à turbulência associada à uma FC Rep aumentada, e observada no segmento irrigado pela artéria com maior grau de estenose, o que afeta a perfusão na região irrigada pela artéria em questão;

- iii. Incidência aumentada de ruptura de placas ateroscleróticas, também associadas possivelmente ao estresse de cisalhamento e a turbulência do fluxo sanguíneo⁴⁷;
- iv. Maior probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca induzida por taquicardia⁴⁸.

A FC no adulto normal depende da atividade marcapasso das células no nodo sinoatrial e varia constantemente sob a influência de vários fatores⁴⁹, sejam eles modificáveis como o padrão de atividade física (a prática regular diminui FC Rep⁵⁰) e tabagismo (aumento agudo⁵¹ e crônico⁵² da FC Rep), ou não modificáveis, como a idade (a maior parte das evidências mostra um discreto declínio, em média de 0,13 bpm/ano⁵³, mas há evidências de aumento - correlação de $r = 0,07$ ($p < 0,01$), entre idade e FC Rep⁵⁴ - e também ausência de influência da idade na FC Rep¹), e o sexo (mulheres têm consistentemente a FC Rep mais alta, geralmente entre 3 e 7 bpm acima)⁵⁵.

A faixa de normalidade da FC Rep em adultos foi definida entre 60-100 bpm por Kossman em 1953⁵⁶, sendo classificados valores mais baixos como bradicardia sinusal e acima como taquicardia sinusal. Consciente das limitações que uma classificação generalista para um fenômeno influenciado por vários fatores e com grande variabilidade interindividual, este autor teve o cuidado de iniciar seu artigo com a seguinte afirmação: “*uma das mais difíceis tarefas para aquele que trabalha nas ciências biológicas é definir o que é normal*”. O uso destes valores tem sido alvo de críticas, as quais direcionam o ponto de corte superior da normalidade entre 90⁵⁷⁻⁵⁹ e 85⁶⁰ bpm, sendo em alguns estudos ainda mais baixo, como entre 75-85⁶¹ bpm. Estudos com bloqueio farmacológico do sistema nervoso autônomo apontam que o valor da FC intrínseca (a FC livre das influências dos ramos simpático e parassimpático) é da ordem de 100-110 bpm na idade adulta⁶², o que significa um predomínio da influência do sistema parassimpático no repouso (no caso, algo na ordem de aproximadamente 40 batimentos). A ação parassimpática (ou vagal) no

coração é um importante fator no risco de mortalidade em indivíduos após infarto de miocárdio, e provavelmente opera contrabalançando a atividade simpática que predispõe a um risco aumentado de arritmias ventriculares²².

Posteriormente observou-se uma relação direta entre a FC Rep e as taxas de mortalidade cardiovascular, coronariana e por todas as causas², independentemente de idade ou sexo, o que sugere que a FC Rep pode ser entendida como um indicador não específico de saúde e de taxa de mortalidade. Em um estudo sobre FC Rep e morte súbita, um aumento de 15 bpm na FC Rep quase dobrava o risco de morte por qualquer causa e mais que triplicava o risco de morte de morte súbita por ataque cardíaco⁵.

Mais recentemente observou-se, em estudo sobre a evolução da FC Rep ao longo dos anos e desenvolvido na Noruega, um risco aumentado de mortalidade por doença isquêmica cardíaca e por todas as causas, para homens e mulheres sem doença cardiovascular conhecida, que tivessem um aumento da FC Rep em um período de seguimento de 10 anos⁶³. Estima-se que a diminuição da FC Rep de forma farmacológica poderia trazer benefícios para a saúde⁶⁴, como a diminuição da formação de placas ateroscleróticas (algo observado em modelos animais⁶⁵), e que poderia influir nos desfechos clínicos decorrentes da insuficiência cardíaca, o que confirmaria o importante papel desta variável na fisiopatologia desta doença. Mas de acordo com o estudo norueguês, a relação entre FC Rep e mortalidade por doença isquêmica cardíaca se dá de forma não linear, o que sugere que alguns indivíduos (ao menos neste grupo, de indivíduos saudáveis) podem se beneficiar da diminuição da FC Rep enquanto outros não. Vale destacar que, em indivíduos que tiveram um infarto do miocárdio, a redução da FC Rep através do tratamento farmacológico se traduziu em redução da mortalidade⁶⁶. Comparando o preditivo da FC Rep na mortalidade, foi observado que seu poder de predição foi maior que o da pressão arterial e do colesterol⁶⁷.

A FC Rep também costuma ser analisada em relação à FC Max e a diferença entre estes dois valores, FC Rep e FC Max, é denominada como FC de reserva (FC Res). Tanto a FC Res como a FC Max são importantes preditores independente de mortalidade^{5,9-12}. A predição da FC Max baseada na idade foi calculada por longo período tendo como base a equação $FC\ Max = 220 - idade$, citada no artigo de Fox et al.⁶⁸, mas esta mostrou-se inadequada, especialmente ao se considerar os extremos da idade (indivíduos mais jovens sendo superestimados e os mais velhos

sendo subestimados). A melhor predição foi obtida anos depois, através de um estudo que reuniu uma meta-análise com 18.712 indivíduos de ambos os sexos e posterior confirmação em um estudo laboratorial com 514 indivíduos⁶⁹, o qual chegou à conclusão que o declínio da FC Max é menor que 1 bpm/ano, e a melhor maneira de se prever a FC Max seria $FC\ Max = 208 - (0,75 \times idade)$. Apesar das tentativas de relacionar outros fatores como peso, tabagismo e FC Rep na predição da FC Max⁷⁰, a idade permanece, apesar do erro de estimativa entre 7 e 11 batimentos por minuto, como o principal fator determinante da FC Max^{69,71}, algo primariamente mediado pela diminuição da FC intrínseca⁶². Possivelmente o valor de FC Max obtida em uma esteira rolante será maior que o obtido em cicloergômetro de membros inferiores⁷², apesar de alguns estudos apontarem valores semelhantes entre estes dois modos de exercício^{73,74}, talvez pela maior facilidade em conseguir a colaboração do avaliado em chegar ao seu limite máximo em um teste realizado em cicloergômetro.

Provavelmente a primeira evidência da relação entre o aumento menor que o esperado da FC em resposta a um exercício e saúde cardíaca é de 1972⁸, no qual foi observado em sete anos um número maior de anormalidades do ritmo cardíaco dos indivíduos com resposta cronotrópica inadequada. Esta resposta inadequada, ou seja, menor que a esperada de acordo com a idade, foi denominada incompetência cronotrópica por Ellestad e Wan em 1975⁹ no estudo que analisou a resposta de 2.700 indivíduos a um teste de exercício máximo em esteira. Este estudo demonstrou, entre outras informações, que indivíduos com FC máxima abaixo dos limites de 95% do intervalo de confiança do valor esperado para a idade e eletrocardiograma normal, tiveram uma incidência de eventos coronarianos semelhante ao apresentado pelos indivíduos com infradesnivelamento de segmento ST maior do que 1,5 mm.

Anos depois, Lauer et al.¹¹ observaram que, em 1.575 homens sem doença arterial coronariana (DAC) e livre de uso de β -bloqueadores e seguidos por 7,7 anos em média, a incapacidade de se alcançar 85% da FC Max prevista para o sexo e a idade era um preditor de mortalidade e de incidência de doença coronariana, sendo a incidência de eventos fatais naqueles nestes percentualmente maior que naqueles que alcançaram a FC alvo (6 vs 3%, respectivamente). Porém, após ajustar para covariáveis, esta condição específica deixou de ser um preditor do risco de morte, permanecendo preditor apenas para a incidência de doença coronariana.

Posteriormente foi observado que a FC Res prediz mortalidade cardiovascular, especialmente em homens mais jovens (20-39 anos) em comparação à homens mais velhos (40-59 anos)⁷⁵. No primeiro grupo a FC Res é o melhor preditor de mortalidade, mesmo se comparado à FC Rep, FC Max e aptidão cardiorrespiratória, enquanto em homens mais velhos o poder de predição da aptidão cardiorrespiratória é maior que o da FC Res. Já na comparação entre FC Max e FC Res, outro estudo¹⁰ envolvendo 1,960 homens da mesma faixa etária (40-59 anos), acompanhados por 16 anos, apontou que a FC Res e a FC Max são ambos preditores de mortalidade cardiovascular, sendo o primeiro fator melhor preditor em relação ao segundo, algo que também foi observado em estudo subsequente¹².

Nota-se que, de maneira geral, os estudos apontam um poder de predição menor da FC Max (no caso, usando ponto de corte de 85% da FC Max prevista) quando comparado à FC Res (ponto de corte de 80%), ao se utilizar ambas as maneiras para se analisar a incompetência cronotrópica. Um possível prejuízo da FC Max como preditora da mortalidade ao utilizar a equação 220-idade (muito utilizada no passado, mas que teve seu valor questionado há alguns anos⁶⁹) em comparação à FC Res não pode ser descartada, mas somente poderia ser verificado pelos autores dos estudos que compararam estas duas variáveis. De qualquer forma, pode-se concluir que apesar de ambas as variáveis estarem intimamente relacionadas, elas obviamente não refletem exatamente o mesmo fenômeno e tem, pelo menos até o momento e para a mortalidade, valores preditivos distintos, com a FC Res sendo algo melhor que a FC Max (prevista).

A FC Max parece ser um bom preditor também de DAC, conforme observado em estudo no qual esta variável teve peso maior que vários fatores como depressão do segmento ST, idade, angina, hipercolesterolemia, entre outros⁷⁶. Interessantemente, observou-se em outro estudo¹³ que, mesmo entre aqueles sem doença coronariana severa, uma FC Res menor que 80% (outra forma de caracterizar a incompetência cronotrópica) se traduziu em um risco aumentado de mortalidade. A presença de uma FC Res menor que 80% também indicou um risco maior de mortalidade, independentemente da severidade da DAC (RR de 1,72, 3,03 e 2,74 para indivíduos com FC Res acima de 80% + DAC severa, FC Res menor que 80% sem DAC severa e FC Res menor que 80% + DAC severa, respectivamente e em comparação com indivíduos com FC Res acima de 80% do previsto e sem DAC severa-referência)¹³.

Outra variável importante na predição da mortalidade e que, assim como a FC Res, também utiliza a diferença entre dois momentos de um teste de exercício é a FC Rec. Sua aplicação na estratificação de risco provavelmente é uma das mais difundida das variáveis analisadas até agora, o que juntamente com o grande número de evidências existentes.

Um dos principais estudos sobre a FC Rec foi publicado em 1999 por Cole et al.¹⁶, no qual se observou um risco aumentado de morte por todas as causas para indivíduos com a FC Rec diminuída. Utilizou-se um ponto de corte (12 bpm após 1 minuto) para se distinguir a resposta como normal ou anormal. Ainda que certas críticas possam ser feitas a alguns aspectos⁷⁷, como a falta de controle de condições durante o minuto de recuperação, a limitação ao se usar um critério dicotômico de 12 bpm em detrimento de uma variável contínua e atribuição quase que exclusiva à atividade parassimpática como responsável pela FC Rec (esta parece ser mais influente nos segundos iniciais e posteriormente segue perdendo importância na redução da FC⁷⁸), é inegável o impacto deste estudo devido a utilidade da informação e a relativa facilidade para se obtê-la.

A posterior comparação deste critério de FC Rec com o resultado obtido no escore de Duke¹⁷, um consagrado preditor de mortalidade independente baseado no tempo do teste, desvio no segmento ST e dor precordial, permitiu recomendar na prática clínica o uso da FC Rec para fins prognósticos, uma vez que os resultados em uma amostra composta por 9,490 indivíduos acima de 30 anos, de ambos os sexos, sem doença cardíaca (valvar ou congênita), marcapasso, hipertrofia do ventrículo esquerdo ou infradesnível no segmento ST maior que 1mm em repouso, e que foram encaminhados para teste de exercício na esteira, a FC Rec forneceu informação prognóstica adicional ao escore de Duke.

A FC Rec possui caráter prognóstico mesmo em um teste submáximo (protocolo de Bruce ou Bruce modificado, atingindo FC entre 85-90 do esperado para idade e sexo), conforme observado em uma amostra de 5,234 indivíduos aparentemente saudáveis⁷⁹. Uma FC Rec anormal (neste caso ≤ 42 bpm após 2 minutos) representou um risco relativo aumentado de 2,58, que após ajustes para fatores de risco, aptidão física e FC de repouso e exercício, caiu para 1,55. Além de comparar a resposta da FC após um teste submáximo, este estudo também diferiu do estudo anterior do mesmo grupo¹⁶ pelo fato da recuperação ter acontecido de forma

passiva (sentada), enquanto o estudo de 1999 o indivíduo caminhava a 2.4km/h e inclinação de 2.5%.

A diferença entre a recuperação passiva e ativa foi destacada no estudo de 2001¹⁸, no qual se considerou uma FC Rec abaixo de 18 bpm como anormal, quando feita de forma passiva, desta vez em decúbito lateral esquerdo. Uma FC Rec anormal se traduziu em mortalidade aumentada (9% vs 2% após seguimento de 3 anos) e consequentemente um risco de mortalidade maior (razão de chances 3,9%, após ajustes 2,09) se comparado àqueles com FC Rec normal. Esta associação se mostrou independente de outros dados obtidos no estudo, como capacidade funcional prejudicada (METs previstos para idade e sexo), evidência ecocardiográfica de isquemia e disfunção ventricular esquerda, que foram outros dados obtidos neste estudo.

Buscando validar o caráter prognóstico e avaliar as possíveis implicações diagnósticas da FC Rec, além de comparar com outras respostas de um teste de exercício e esclarecer alguns aspectos metodológicos, Shetler et al.⁸⁰ observaram que a uma FC Rec de 2 minutos, ao menos em uma amostra de 2193 homens, teve melhor desempenho prognóstico. Uma FC Rec anormal (≤ 22 bpm e recuperação em decúbito dorsal) serviu como preditor de mortalidade da mesma forma que outros fatores consagrados, como idade e capacidade funcional (METs), mas não permitiu diferenciar a prevalência de doença arterial coronariana. Algumas considerações interessantes foram feitas no artigo e merecem nossa atenção:

- i. O uso de betabloqueadores parece não influir no prognóstico da FC Rec, algo corroborado em estudos posteriores¹⁵, mas que deve ser visto com reserva, uma vez que esta classe de medicamento tem efeito importante sobre a FC Max e consequentemente deveria influenciar na FC Rec;
- ii. comparando a FC Rec com outras variáveis, este estudo e o de Cole et al.¹⁶ apontaram a capacidade funcional (METs alcançados no teste) como a variável que melhor previu o desfecho, ao passo que no estudo de Nishime et al.¹⁷ a FC Rep foi o preditor mais poderoso de mortalidade;
- iii. Em todos estes estudos as respostas de desvio de segmento ST não previram mortalidade, e no estudo de Shetler et al.⁸⁰ e no de Nishime et al.¹⁷ a dor precordial exercício-induzida também não se apresentou

como variável significativa. Isso é interessante de destacar uma vez que ambas variáveis compõem o escore de esteira de Duke⁸¹, o qual claramente tem caráter prognóstico. Possivelmente os métodos cada vez mais eficazes de tratamento disponíveis para indivíduos com DAC pode ter interferência nesta relação;

- iv. Uma vez que foram obtidas angiografias coronarianas neste estudo, foi possível analisar o caráter diagnóstico da FC Rec, e este se mostrou útil para este fim.

Um grande número de estudos posteriores analisou a FC Rec em diferentes condições, respostas e populações. Entre os achados dos principais estudos, destacamos os seguintes:

- i. FC Rec diminui após o exercício (máximo e submáximo) mais rapidamente em crianças do que em adultos⁸²;
- ii. FC Rec prediz mortalidade independentemente da severidade da DAC¹⁹. Este estudo gerou uma carta ao editor⁸³ na qual Gaibazzi aponta que o modo de exercício (esteira) teria grande influência nesta relação FC Rec e mortalidade. Seu estudo com ciclo e FC Rec após 1 minuto⁸⁴ de um teste realizado em cicloergômetro de membros inferiores publicado no ano seguinte não encontrou uma relação significativa entre FC Rec e mortalidade, mas o modo peculiar de recuperação ativa praticada no estudo (praxe no centro de pesquisa deste grupo) pode ter influenciado consideravelmente: diminuição de 5 W por segundo após o máximo alcançado, até a meta de 30 W, e no minuto posterior redução para 20 W, sempre pedalando em torno de 70 rpm;
- iii. Capacidade física deve ser considerada pois afeta substancialmente a FC Rec⁸⁵. Outro aspecto importante é que a FC Rec parece diminuir com o passar dos anos, mas esta condição parece ser modificável, e as chances de se desenvolver uma FC Rec anormal (neste estudo ≤ 22 bpm após 2 minutos e recuperação ativa) é semelhante à outros fatores de risco moderado e parece ser modificável.

O impacto da modulação autonômica para a saúde foi relatado nos parágrafos acima, principalmente no que se refere à FC Rep e à FC Rec. O simples efeito de diminuir o trabalho do coração ao reduzir a FC Rep já influi positivamente no prognóstico para a saúde⁸⁶. Por outro lado, em paralelo à influência do TVC na FC Rep e na FC Rec, é importante destacar o papel do TVC como fator independentemente de proteção cardíaca^{22,24,25}, independente do seu papel sobre estas variáveis. Um dos prováveis mecanismos seria o efeito protetor contra arritmias cardíacas, como observado em experimentos realizados em animais nos quais era provocado um infarto do miocárdio por ligadura de artérias coronárias^{87,88}. O simples fato de exercer uma inibição na atividade simpática via interações periféricas pré-⁸⁹ e pós-sinápticas⁹⁰ também tem efeito positivo, tanto pela à redução no trabalho cardíaco e conseqüente menor demanda de oxigênio pelo coração, como pela menor possibilidade de efeitos deletérios nos receptores β com a exposição à menores níveis de noradrenalina (alta exposição está ligada a efeito citotóxicos e a apoptose) e efeitos hipertróficos α -mediados⁹¹.

Uma vez discutida a importância destas variáveis para a saúde, faz-se necessário comentar as propostas e os resultados de cada um dos três estudos.

O primeiro estudo que compõe essa tese buscou confirmar em uma grande amostra de indivíduos saudáveis analisados retrospectivamente os achados prévios que indicam a ausência de relação fisiológica entre a FC Max e o TVC. Utilizando dados de 1000 indivíduos (719 homens) saudáveis entre nove e 84 anos de idade (39 ± 14) que não usavam medicação de ação cronotrópica negativa, não eram obesos (índice de massa corporal abaixo de 30 kg/m^2), não foram diagnosticados com depressão ou ansiedade, não tiveram o TCPE (realizado em esteira e ciclo de membros inferiores) interrompido antes do máximo por qualquer motivo nem tiveram anormalidade eletrocardiográficas durante o teste nem tampouco morreram devido à doenças até 31/10/11 – seguimento médio de aproximadamente 5 anos.

Foram realizadas análises de regressão entre o TVC e a FC Max, a qual foi expressa pela equação $207,7 - 0,72 \times \text{idade (anos)}$, equação gerada com os dados dos 1000 indivíduos e que expressa o percentual do previsto para a idade. Esta equação é virtualmente idêntica à obtida por Tanaka e Monahan⁶⁹ em uma metanálise, o que corrobora a validade dos dados obtidos em nossa amostra. Também se calculou a regressão entre a idade e FC Max (% do previsto), idade e TVC, expresso pelo índice vagal cardíaco – IVC, e também pela idade e o % da FC

Max alcançado no TCPE. Dessa forma se obteve, como dado adicional, além da equação para predição da FC Max pela idade, uma descrição do comportamento da FC Max, do IVC e do % da FC Max com a idade.

O principal achado do estudo foi a identificação da ausência de relação entre a FC Max e o TVC expresso pelo IVC. Uma vez que o TVC não explica a variação da FC Max expressa pelo % previsto pela idade, imagina-se uma função complementar desta variável do ponto de vista clínico e também em mecanismos fisiológicos. Paralelamente, pôde-se observar a diferença no comportamento da FC Max e do IVC com a idade; enquanto a FC Max parece não diferir muito até o final da adolescência, depois inicia uma lenta e contínua diminuição até a oitava década de vida, o IVC parece variar muito entre os indivíduos até a meia idade, quando começa um declínio mais acentuado, sendo raro valores acima de 1,8 a partir dos 55 anos de idade.

O principal resultado do estudo reside na confirmação de que a FC Max e o TVC, expresso pelo IVC, são variáveis complementares e que podem ser medidas na avaliação rotineira, algo já demonstrado em estudos prévios¹⁵. O possível impacto prognóstico destas variáveis – algo não abordado neste estudo em especial, é discutido no estudo seguinte.

O segundo estudo teve como objetivo analisar as respostas da FC à um TCPE na estratificação do risco de mortalidade por todas as causas, mas de forma inovadora: utilizando a FC Rep, FC Max e a FC Rec de maneira combinada, de modo a demonstrar um possível poder de predição superior às análises de cada um destas variáveis de forma isolada. Um total de 1,476 indivíduos (937 homens) de diferentes condições clínicas, mas sem uso de medicação de ação cronotrópica negativa ou terem marcapasso cardíaco implantado, foram analisados de forma retrospectiva, sendo estratificados em quintis para os resultados de FC Res e de FC Rec após um TCPE máximo realizado em ciclo de membros inferiores e utilizando a posição supina logo após o esforço máximo e registrando a FC obtida após um minuto.

Após a separação dos resultados por quintis, criou-se o índice Gradiente da FC no Exercício (Grad FC), obtido pela soma dos quintis (Qs) da FC Res e FC Rec. Dessa forma, um indivíduo no 3º Q para FC Res mas no 1º Q para FC Rec teria um escore de Grad FC igual a 4, da mesma forma que outro indivíduo com Grad FC 4, mas obtido através de valores no 2º Q tanto para FC Res como para FC Rec. De posse dos dados de FC Res e FC Rec, foram calculados os RR para mortalidade por todas

as causas, sendo também analisadas as possíveis influências do VO_2 máximo (expresso como % do previsto baseado nas equações conhecidas para sexo e como valor relativo) e da idade. Para isso, foram calculadas o teste de log-rank para estas quatro análises:

- i. Para cada um dos nove valores possíveis de Grad FC - de 2 à 10, visando observar o comportamento de cada valor deste novo índice;
- ii. Grad FC de valor 2 e dos valores 3 à 10, agrupados, para analisar o impacto na mortalidade do resultado extremo (soma dos primeiros Q de FC Res e FC Rec) quando comparado ao restante da amostra;
- iii. Grad FC 2, Grad FC 3 e 4, Grad FC 5 e 6 e Grad FC 7 a 10, para determinar, baseado nestes quatro grupos, a partir de que ponto o Grad FC já começa a distinguir melhor a mortalidade por todas as causas, e
- iv. Grad FC 2, Grad FC 7 a 10, 1º Q da FC Res e 1º Q da FC Rec, para poder comparar o valor preditivo deste novo índice com critérios já estabelecidos como preditores de mortalidade por todas as causas.

Com uma taxa de mortalidade de 3,1% em um seguimento médio \pm desvio padrão (min-máx) de $7,3 \pm 4,6$ (0,9-15,7) anos e de aproximadamente 10% da amostra classificada como Grad FC 2; observou-se um aumento da taxa de mortalidade variando de 1,2% a 13,5% entre os resultados de Grad FC de 2 a 10, mas valores intermediários não foram capazes de discriminar devidamente a mortalidade, o que nos levou a considerar principalmente os resultados do Grad FC 2 comparados com um único grupo contemplando os Grad FC de 7 a 10. A mortalidade discriminada pelo Grad FC 2 comparado com os outros resultados de 3 a 10 no Grad FC foi de um risco relativo univariado (RRU) de 6,06 ($p < 0,01$) e um risco relativo ajustado (RRA) pela idade de 3,31 ($p = 0,01$); ao comparar o Grad FC 2 com o 1º Q de FC Res e com o 1º Q da FC Rec os resultados foram os seguintes: Grad FC 2 RRU: 9.75 ($p < 0.01$) e RRA: 3.52 ($p = 0.01$); Q1 FC Res RRU 5.91 ($p < 0.01$) e RRA: 2.52 ($p < 0.05$) e Q1 FC Rec RRU 5.44 ($p < 0.01$) e RRA 2.57 ($p < 0.05$). Pode-se perceber desta forma o maior poder discriminador do Grad FC em relação ao papel isolado da FC Res e da FC Rec.

A amostra de nosso estudo provavelmente se assemelha àquela que mais provavelmente se candidata à um TCPE (parte considerável como saudável e

possuidora de alguns fatores de risco, incluindo alguns com doenças que não demandam medicação de ação cronotrópica negativa), o que aumenta a validade externa do estudo, realizado com um bom número de indivíduos que se submeteram a um TCPE máximo. O principal resultado deste estudo é o maior poder discriminatório obtido ao se combinar, usando o 1ºQ de FC Res e 1ºQ de FC Rec ao invés de analisá-los isoladamente, algo de grande utilidade para grande parte da população de risco médio e que poderá ser utilizado pelos diversos serviços de ergometria existentes.

Por último verificou-se a hipótese do aumento do TVC através de um treinamento específico, utilizando a transição repouso-exercício, para a melhora do TVC: disfunção vagal cardíaca tem sido associada a um pior prognóstico clínico e um dos potenciais benefícios do exercício físico regular é, exatamente, aumento do tônus vagal cardíaco (TVC). Como nas transições repouso-exercício-repouso o TVC é rapidamente inibido e reativado, hipotetizou-se que um treinamento desta transição - denominado treinamento vagal (TV) - em indivíduos com TVC reduzido poderia reverter essa disfunção. Participantes que ingressaram em um programa de exercício supervisionado (PES) com índice vagal cardíaco (IVC) baixo ($\leq 1,30$ no teste de exercício de quatro segundos) foram randomizados para um estudo com delineamento cruzado (duas etapas de oito semanas), com ou sem três sessões semanais de TV - cinco séries de 5 s de pedalada rápida sem carga, intercalada com 55 s de intervalo em repouso, mantendo a posição sentada.

Após rígidos critérios de inclusão e exclusão (controle do uso de medicação, condição clínica relevante e aderência ao PES), 44 pacientes (64% homens; $65,5 \pm 11,4$ anos) finalizaram o estudo. Houve discreta melhora no IVC em 16 semanas (1,19 vs 1,22; $p=0,02$), mas não se pôde afirmar que a diferença no IVC se deveu ao período em que foi realizado o TV ($p=0,36$). Portanto, 16 semanas de PES, incluindo oito semanas com treinamento de TV, modulam positivamente a resposta vagal à transição repouso-exercício, embora não tenha sido possível atribuir os resultados exclusivamente ao TV. Futuros estudos são necessários para esclarecer se uma maior duração e/ou maior número de repetições no TV poderão promover uma melhora mais acentuada do TVC em indivíduos com níveis iniciais baixos.

CONCLUSÕES GERAIS

1. O TVC estimado pelo IVC não influencia a FC Max sendo os resultados das duas variáveis independentes;
2. A análise combinada da FC Res e FC Rec é superior como preditor da mortalidade por todas as causas do que a análise isolada dessas duas variáveis;
3. O TV, realizado de forma adicional a um PES, parece promover uma melhor discreta, mas significativa do IVC, ainda que não se possa atribuir esta melhora exclusivamente ao TV.

REFERÊNCIAS

1. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49.
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
3. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.
4. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
5. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England journal of medicine* 2005;352:1951-8.
6. Legeai C, Jouven X, Tafflet M, et al. Resting heart rate, mortality and future coronary heart disease in the elderly: the 3C Study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2011;18:488-97.
7. Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart* 2013;99:882-7.
8. Hinkle LE, Jr., Carver ST, Plakun A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1972;129:732-48.
9. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975;51:363-9.
10. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coronary artery disease* 1995;6:667-79.
11. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93:1520-6.

12. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999;281:524-9.
13. Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH, Lauer MS. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2000;86:602-9.
14. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:823-30.
15. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007;14:215-21.
16. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England journal of medicine* 1999;341:1351-7.
17. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284:1392-8.
18. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001;104:1911-6.
19. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:831-8.
20. Tang YD, Dewland TA, Wencker D, Katz SD. Post-exercise heart rate recovery independently predicts mortality risk in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2009;15:850-5.

21. Yanagisawa S, Miki K, Yasuda N, Hirai T, Suzuki N, Tanaka T. The prognostic value of treadmill exercise testing in very elderly patients: heart rate recovery as a predictor of mortality in octogenarians. *Europace* 2011;13:114-20.
22. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;59:256-62.
23. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991;65:14-9.
24. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-83.
25. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
26. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 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* 1998;351:478-84.
27. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:899-908.
28. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
29. Whang W, Bigger JT, Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2003;92:247-51.
30. Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart* 2006;92:1055-63.

31. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.
32. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. *Clin Auton Res* 2007;17:39-45.
33. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.
34. Shi X, Stevens GH, Foresman BH, Stern SA, Raven PB. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Medicine and science in sports and exercise* 1995;27:1406-13.
35. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension* 2011;58:1049-56.
36. 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. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
37. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol* 1987;7:115-24.
38. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
39. Araujo CG, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003;9:299-303.
40. Paiva VC, Santana KR, Silva BM, et al. Comparison of assessment methods of cardiac vagal modulation. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:493-501.
41. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180-2.
42. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 2008;153:1589-601.
43. Baumgart D, Heusch G. Neuronal control of coronary blood flow. *Basic research in cardiology* 1995;90:142-59.


44. Inaba S, Inoue K, Higashi H, et al. Coronary steal detected by transthoracic Doppler echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2011;12:E36.
45. Wichmann J, Loser R, Diemer HP, Lochner W. Pharmacological alterations of coronary collateral circulation; implication to the steal-phenomenon. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 1978;373:219-24.
46. Becker LC. Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978;57:1103-10.
47. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477-82.
48. Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J* 1986;111:261-70.
49. Valentini M, Parati G. Variables influencing heart rate. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:11-9.
50. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports medicine* 2003;33:33-46.
51. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. *Am Heart J* 1988;115:263-7.
52. Zhang J, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study. *Eur Heart J* 1999;20:103-10.
53. Erikssen J, Rodahl K. Resting heart rate in apparently healthy middle-aged men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979;42:61-9.
54. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.
55. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *Journal of hypertension* 1997;15:3-17.
56. Kossmann CE. The normal electrocardiogram. *Circulation* 1953;8:920-36.
57. Meijler FL. Is there such a thing as a normal sinus rate? *Br Heart J* 1993;69:376.
58. Spodick DH. Recalibration of normal sinus heart rate: clinical thinking and epidemiologic support. *Clin Cardiol* 1993;16:702.

59. Spodick DH. Normal sinus heart rate: appropriate rate thresholds for sinus tachycardia and bradycardia. *South Med J* 1996;89:666-7.
60. Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension* 1999;33:622-5.
61. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30:1267-73.
62. Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research* 2000;45:177-84.
63. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011;306:2579-87.
64. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:823-30.
65. Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117:2377-87.
66. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *The American journal of cardiology* 1986;57:43F-9F.
67. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *Journal of hypertension* 2006;24:603-10.
68. Fox SM, 3rd, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Annals of clinical research* 1971;3:404-32.
69. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:153-6.
70. Whaley MH, Kaminsky LA, Dwyer GB, Getchell LH, Norton JA. Predictors of over- and underachievement of age-predicted maximal heart rate. *Medicine and science in sports and exercise* 1992;24:1173-9.
71. Duarte CV, Araujo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. *Int J Sports Med* 2013;34:502-6.

72. Wicks JR, Sutton JR, Oldridge NB, Jones NL. Comparison of the electrocardiographic changes induced by maximum exercise testing with treadmill and cycle ergometer. *Circulation* 1978;57:1066-70.
73. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:1334-42.
74. Araújo CGS, Pinto VLM. Frequência cardíaca máxima em testes de exercício em esteira rolante e em cicloergômetro de membros inferiores. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:45-50.
75. Cheng YJ, Macera CA, Church TS, Blair SN. Heart rate reserve as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in men. *Medicine and science in sports and exercise* 2002;34:1873-8.
76. Raxwal V, Shetler K, Morise A, et al. Simple treadmill score to diagnose coronary disease. *Chest* 2001;119:1933-40.
77. CGS A. Interpretando o descenso da frequência cardíaca no teste de exercício: falácias e limitações. *Revista do DERC* 2011;17:24-6 2011;17:24-6.
78. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1529-35.
79. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5.
80. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1980-7.
81. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Jr., et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 1991;325:849-53.
82. Ohuchi H, Suzuki H, Yasuda K, Arakaki Y, Echigo S, Kamiya T. Heart rate recovery after exercise and cardiac autonomic nervous activity in children. *Pediatr Res* 2000;47:329-35.
83. Gaibazzi N. Heart rate recovery after exercise is not demonstrated as a predictor of mortality: maybe after treadmill-exercise. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:925; author reply

84. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. One-minute heart rate recovery after cycloergometer exercise testing as a predictor of mortality in a large cohort of exercise test candidates: substantial differences with the treadmill-derived parameter. *Ital Heart J* 2004;5:183-8.
85. Kokkinos P, Myers J, Doumas M, et al. Heart rate recovery, exercise capacity, and mortality risk in male veterans. *European journal of preventive cardiology* 2012;19:177-84.
86. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link? *Experimental physiology* 2002;87:423-35.
87. Hull SS, Jr., Evans AR, Vanoli E, et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16:978-85.
88. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-79.
89. Casado MA, Sevilla MA, Alonso MJ, Marin J, Salaices M. Muscarinic receptors involved in modulation of norepinephrine release and vasodilatation in guinea pig carotid arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:1638-46.
90. Watanabe AM, McConnaughey MM, Strawbridge RA, Fleming JW, Jones LR, Besch HR, Jr. Muscarinic cholinergic receptor modulation of beta-adrenergic receptor affinity for catecholamines. *J Biol Chem* 1978;253:4833-6.
91. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.

ANEXO A - Aprovação do comitê de ética em pesquisa para os estudos 1 e 2



**Comitê
de Ética
em Pesquisa**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FCMSJF
Parecer nº 218/10

Protocolo CEP – FCMS/JF: 218 / 11
CAAE: 0166.0.000.399-11

Projeto de Pesquisa: Variáveis clínicas, cineantropométricas e fisiológicas associadas ao exercício físico e a aderência a programas de exercício e a mortalidade por todas as causas

Área Temática: Ciências da Saúde - Medicina

Pesquisador responsável: Cláudio Gil Soares de Araújo

Instituição: CLINIMEX – Clínica de medicina do Exercício

Sumário/ comentários do protocolo:

Justificativa: Limitações de estudos epidemiológicos na área de exercício físico e saúde.
Informaçãoq inexistente sobre o eventual impacto de programas regulares e sistemáticos de exercício físico

Objetivo: Analisar o prognóstico sobre desfechos em saúde de variáveis dos componenetes da aptidão e de aspectos do desempenho físico e da prática regular de exercício físico; estabelecer normas de desempenho, analisar o impacto de variáveis clínicas, cineantropométricas, fisiológicas, suas interferências sobre a aderência ao programa de exercício, e sobre a ocorrência de eventos coronarianos, determinar o impacto da participação prolongada e a mortalidade por todas as causas.

Método: Estudo retrospectivo e prospectivo, com dados colhidos entre 1982 e 2010 na UFRJ e CLINIMEX e os que serão colhidos entre agosto de 2010 e julho de 2014. Análise estatística

Cenário: CLINIMEX – Clínica de medicina do Exercício

Sujeitos: **PRINCIPAL:** 5535 indivíduos atendidos na referida Clínica entre janeiro de 1994 e 31 de março de 2010; 1450 indivíduos de 31 de março de 2010 e 31 de dezembro de 2013. Amostra total aproximadamente 7000 indivíduos classificados em atletas e não-atletas.

SECUNDÁRIAS: 600 indivíduos atendidos no Programa de Reabilitação Cardíaca do HUCFF/UFJF e funcionários e estudantes, entre 1989 e 2002.

ATLETAS OLÍMPICOS BRASILEIROS: 92, 64 H e 28 M

Procedimentos do projeto: Protocolo anamnese e exame físico com ênfase no sistema cardiovascular

Orçamento: Financiado pela FAPERJ e CNPq

Cronograma: Datas anuais

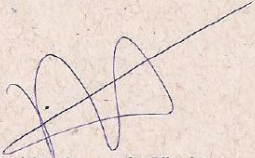
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado

Qualificação do pesquisador: Doutor

Devem ser feitas as seguintes alterações:

Situação: **Aprovado**

Juiz de Fora, 22 de fevereiro de 2011.



Prof. Dr. Rodrigo Guerra de Oliveira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

ANEXO B - Ofício de encaminhamento do estudo 3 para o comitê de ética em pesquisa do estudo 3



Programa de Pós-graduação em Educação Física
Centro de Pesquisas Interdisciplinares em Saúde

Ofício de encaminhamento

Rio de Janeiro, 22/11/2011

Prof. João Carlos de Oliveira Tórtora
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – CEPq – UGF
Universidade Gama Filho

Encaminho o projeto de pesquisa intitulado **“treinamento da transição rápida repouso-exercício em cardiopatas”**, que será desenvolvido sob minha orientação e supervisão para análise deste Comitê.

Prof. Dr. Claudio Gil S. de Araújo

ANEXO C - Aprovação do SISNEP – Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humano, para os estudos 3

● Projetos Aprovados - RJ no ano de 2011		
Busca de Projeto de Pesquisa por palavra chave: <input type="text"/> <input type="button" value="Filtrar"/>		
Total de Projetos encontrados: 1		
CAAE	Título do Projeto	Instituição Sediadora
0161.0.312.000-11	Treinamento da Transição Inicial Repouso-Exercício em Indivíduos com Tônus Vagal Cardíaco Baixo	Universidade Gama Filho - RJ

ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a avaliação em Medicina do Exercício



Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AVALIAÇÃO E TESTE DE EXERCÍCIO

Em alguns minutos, por sua solicitação, o Sr. (Sra.) estará sendo submetido(a), a um teste cardiopulmonar de exercício em cicloergômetro ou esteira rolante. Antes de iniciar o teste de exercício propriamente dito, o médico lhe entrevistará e fará um exame físico sumário, incluindo uma medida da pressão arterial. Em repouso, será obtido um eletrocardiograma de 12 derivações e realizada uma medida das capacidades e fluxos pulmonares através de uma espirometria. Serão também realizadas várias medidas antropométricas, de força e potência muscular, de flexibilidade, de equilíbrio e um teste de sentar-levantar do solo. Encerrada essa etapa, será provavelmente realizado um teste da integridade dos reflexos cardíacos, pedalando rapidamente sem carga no ciclo durante apenas quatro segundos com respiração controlada. Segue-se então o teste de exercício, que consiste na realização de esforço com intensidade progressivamente crescente, levando-o ao máximo. Ocasionalmente, o teste poderá ser interrompido antes do seu máximo, caso o médico julgue apropriado ou necessário.

Para o teste cardiopulmonar de exercício, normalmente serão colocados três ou mais eletrodos descartáveis em seu tórax, que ligados a um monitor cardíaco permitirão a observação e o registro do seu eletrocardiograma de esforço e a determinação da sua frequência cardíaca. Para que sua monitorização cardíaca tenha a melhor qualidade possível é necessária uma preparação cuidadosa da pele aonde serão colocados os eletrodos (para retirar a oleosidade da pele e a camada superficial de células mortas). Esta preparação da pele pode gerar um leve desconforto que é normalmente passageiro. Em raras ocasiões, pode ser necessária a raspagem de pêlos do tórax, apenas nas regiões a serem colocados os eletrodos, a qual será realizada com aparelho de barbear descartável.

Sua pressão arterial poderá ser aferida em repouso, durante e após o exercício, em intervalos regulares de tempo, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (um manguito colocado em seu braço será inflado regularmente para a aferição de pressão arterial). Sua saturação de oxigênio no sangue arterial poderá ser monitorizada através de um dispositivo colocado em um dos dedos de suas mãos. Suas variáveis respiratórias poderão ser monitorizados através do uso de um bocal ou de uma máscara, permitindo a análise de sua respiração durante todo o teste. Para que sua respiração se realize apenas pelo bocal, poderá ser instalado um vedador de nariz, que impedirá sua respiração pelas narinas. Caso seja utilizada a monitorização da sua respiração, você terá dificuldades de se comunicar verbalmente com a equipe durante o teste. Para tanto, você será orientado a se comunicar por sinais. Ao término do esforço, você poderá ser colocado na posição deitada, na maca, sem que isto signifique qualquer anormalidade. Em situações especiais, poderão vir a serem colhidas amostras de sangue, por punção digital ou venosa, utilizando-se material descartável e procedimentos adequados

Normalmente ocorrem alterações fisiológicas nos sistemas cardiovasculares e respiratórios durante o esforço, que podem ser percebidas como uma aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço. Dor muscular, durante ou após o teste, também pode ocorrer no teste de exercício máximo, principalmente se não há o hábito de fazer exercício. Quando utilizado o bocal para monitorização de sua respiração, pode-se sentir alguma secura na boca e garganta. Para minimizar isso, será oferecida água para beber antes do teste, devendo-se molhar bem a garganta, para amenizar esse desconforto. Um copo de água estará também a sua disposição ao término do exame. Em raras situações, certas

Diretor Médico
Dr. Cláudio Gil S. de Araújo
CRM 52.34278-0

Dr. Cláudia Lucia Castro
CRM 52.42296-6

Dr. João Felipe Franca
CRM 52.76659-3



Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio no coração (isquemia miocárdica esforço-induzida). Em raríssimas ocasiões, complicações mais sérias podem advir, tais como infarto agudo do miocárdio, parada cardio-respiratória e morte (menos de 1 caso para cada 20.000 exames).

Todo esforço será feito para minimizar estes riscos através da avaliação das informações relacionadas ao seu estado de saúde e pela observação atenta de qualquer anormalidade antes, durante e imediatamente após o teste de exercício. Equipamento de emergência e pessoal treinado estarão disponíveis para atender qualquer anormalidade que possa surgir. Contudo, é de sua responsabilidade informar ao médico que realizará a avaliação sobre seu estado de saúde atual e progresso, uso ou interrupção de medicações, assim como sinais ou sintomas que já tenha experimentado durante o exercício ou atividade física (principalmente dor no peito, falta de ar ou tonteira). Qualquer alteração percebida durante a presente avaliação também deverá ser prontamente informada ou sinalizada à equipe que o assiste.

Enfatizamos que teremos prazer em esclarecer quaisquer dúvidas antes do início ou durante a avaliação. Ao terminar a avaliação, os resultados serão analisados e um laudo emitido posteriormente. Questões referentes aos resultados serão prontamente atendidas pelo médico, após a emissão do laudo.

Sua permissão para realizar esta avaliação é voluntária. Ressaltamos que o Sr. (Sra.) está livre para desistir da mesma neste momento ou em qualquer outro momento (até mesmo durante o exame), se assim o desejar, podendo inclusive omitir o motivo.

Posto isto, solicitamos expressamente sua autorização para que os dados obtidos nessa avaliação possam ser eticamente utilizados para aulas, pesquisas, dissertações e teses, com finalidades estatísticas ou clínicas, desde que seja preservado seu anonimato e a devida confidencialidade dos resultados.

CONSENTIMENTO:

Declaro ter lido este texto, compreendido todas as etapas do procedimento e os riscos decorrentes das diversas etapas da avaliação, incluindo o teste de exercício máximo, e também ter tido oportunidade para esclarecer todas as dúvidas pertinentes.

Desta forma, eu concordo, voluntariamente, em participar desta avaliação e do teste cardiopulmonar de exercício em autorizar o uso dos dados em pesquisas.

Em ____ / ____ / ____

Nome completo: _____

Assinatura do Cliente

Diretor Médico
Dr. Claudio Gil S. de Araújo
CRM 52.34278-0

Assinatura da Testemunha

Dra. Claudia Lucia Castro
CRM 52.42296-6

Assinatura do Médico

Dr. João Felipe Franca
CRM 52.76659-3

ANEXO E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no programa de exercícios supervisionados



Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO Programa de Exercício Supervisionado (PES)

O(a) Sr(a) está prestes a iniciar sua participação em um PROGRAMA DE EXERCÍCIO SUPERVISIONADO (PES) direcionado para o aprimoramento de sua saúde. Para o início deste PES, houve uma consulta médica e/ou a uma bateria de testes que permitiram caracterizar objetivamente sua condição clínica atual e a programação de exercício físico personalizada a ser executada. Em consonância com as recomendações do seu médico assistente e/ou sua disponibilidade e interesse definiu-se uma frequência semanal ao PES.

A prescrição da sessão de exercício é baseada nos objetivos a serem alcançados, nos resultados obtidos na bateria de testes e avaliações iniciais (e reavaliações subsequentes), na sua condição clínica atual e nas respostas observadas nas sessões anteriores. Esta prescrição é feita a cada sessão de modo personalizado. Reavaliações periódicas, incluindo o teste de esforço cardiopulmonar, são indicadas a cada seis meses ou um ano (ver no laudo da avaliação) após o início do PES e posteriormente a cada ano, para um melhor acompanhamento e adequação dos exercícios a serem realizados. Outras avaliações podem ser recomendadas, se necessário do ponto de vista clínico.

Antes de iniciar a sessão de exercício propriamente dita, o(a) Sr.(a) deverá se pesar e colocar o monitor e transmissor de frequência cardíaca e será submetido a um controle médico. Este controle médico objetiva checar a sua prontidão para a realização da sessão e envolve um questionamento sobre sintomas e sinais e sobre o uso correto da medicação prescrita pelo seu médico assistente, além da realização de medidas ou outras avaliações consideradas necessárias pelo médico, como, por exemplo, medida de pressão arterial, monitorização/registro de uma derivação eletrocardiográfica, oximetria de pulso etc. Eventualmente poderá ser necessário colher uma amostra de sangue, por punção digital, para verificação dos níveis sanguíneos de glicose ou de lactato.

A sessão de exercício tipicamente inclui atividades aeróbicas (ex. pedalar, remar, andar e correr), exercícios de força e/ou potência muscular, de flexibilidade e, eventualmente, de equilíbrio, coordenação e de treinamento respiratório. A duração da sessão varia normalmente entre 45 e 75 minutos. Durante a sessão do PES, sua frequência cardíaca será monitorada continuamente e registrada a intervalos regulares, e dependendo de sua condição clínica, a pressão arterial, o eletrocardiograma e a saturação arterial de oxigênio também poderão ser medidos e/ou registrados de forma contínua ou intermitente. Em adendo, será ainda lhe solicitada a sua sensação de cansaço através de uma nota dada em uma escala crescente de 0 a 10, para cada tipo de exercício ou para a sessão como um todo. Ao critério do médico responsável pela supervisão das sessões do PES, excepcionalmente, algumas dessas medidas poderão ser repetidas no período pós-esforço.

Em raras situações, há possibilidade de surgirem anormalidades durante ou imediatamente após a sessão de exercícios. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio ao coração (isquemia miocárdica induzida pelo esforço físico). Em raríssimas ocasiões, complicações mais sérias podem advir, tais como: infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória e morte (Estatística americana - 1 caso em cada 100 mil participantes/hora). Todo esforço será feito para minimizar riscos através da avaliação médica inicial e da prescrição individualizada e acompanhamento da sua sessão de exercício. Equipamentos de emergência (ex. desfibrilador e medicamentos endovenosos) e profissionais treinados estão disponíveis para lidar com eventos desfavoráveis que possam surgir e para adotar as condutas terapêuticas que forem apropriadas. Desta forma, é seu dever informar ao médico da sessão sobre seu estado de saúde atual, uso ou interrupção de medicações, assim como qualquer anormalidade percebida pelo Sr.(a) durante a sessão de exercícios.

Diretor Médico
Dr. Claudio Gil S. de Araújo
CRM 52.34278-0

Dra. Claudia Lucia Castro
CRM 52.42296-6

Dr. João Felipe Franca
CRM 52.78659-3



Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

Observações importantes

NÃO:

- Oculte qualquer informação pertinente à equipe do PES.
- Exceda, sem autorização explícita do médico da sessão, a frequência cardíaca recomendada.
- Modifique, sem orientação da equipe, equipamentos ou a carga de trabalho prescrita pelo médico da sessão.
- Exercite-se quando não estiver se sentindo bem ou dentro de 2 horas após uma farta refeição, ingestão de álcool ou produtos que contenham tabaco.

O(a) Sr.(a) DEVE:

- Relatar qualquer sinal ou sintoma percebido antes, durante ou após a sessão de exercícios.
- Informar sobre qualquer mudança em uso de medicações (tipo, doses e horários de tomada).
- Apresentar resultados de exames médicos laboratoriais ou complementares que porventura tenha realizado, para eventuais anotações e registro pelos médicos responsáveis pelas sessões de PES.
- Relatar qualquer anormalidade que perceba em algum outro cliente que se encontre na mesma sessão de exercício
- Seguir, sem exceção, todas as recomendações feitas pelos profissionais de saúde no que diz respeito aos limites de qualquer exercício.
- Se exercitar com vestimenta adequada, incluindo calçado desportivo, short, bermuda ou moletom e camiseta ou top.
- Seguir as orientações para promoção de saúde ministradas, incluindo se exercitar regularmente, controlar o peso corporal, evitar ingestão abusiva de álcool, não fumar, usar regularmente a medicação e visitar periodicamente seu médico assistente.
- Chegar para o início de sua sessão de exercício pelo menos uma hora antes do horário previsto para o encerramento das atividades do PES.

As informações e resultados obtidos durante as sessões do PES serão tratadas com o devido cuidado e confidencialidade. Nesse sentido, pedimos a sua autorização formal e expressa para que esses dados possam ser usados para análises estatísticas e pesquisas científicas, preservando, em todas as circunstâncias, sua privacidade e o seu anonimato.

Finalmente, espera-se que qualquer dúvida a respeito de sua participação ou do funcionamento do PES possa ter sido esclarecida e enfatizamos que sua participação no PES é voluntária. Nesse sentido, o(a) Sr.(a) está livre para desistir do PES neste momento ou em qualquer outro momento, se assim o desejar.

CONSENTIMENTO:

Declaro que, após ter lido e compreendido este texto e tendo tido oportunidade de esclarecer completamente minhas dúvidas a respeito do PES e do risco associado a esta participação, manifesto minha plena concordância.

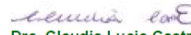
NOME DO CLIENTE: _____

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 201 ____.


Assinatura do Cliente


Diretor Médico
Dr. Claudio Gil S. de Araújo
CRM 52.34278-0

Assinatura da Testemunha


Dra. Claudia Lucia Castro
CRM 52.42296-6

Assinatura do Médico


Dr. João Felipe Franca
CRM 52.76659-3

ANEXO F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Prezado(a) participante do Programa de Exercício Supervisionado (PES) da Clinimex, estamos lhe convidando para participar voluntariamente de uma pesquisa clínica intitulada treinamento da transição inicial repouso-exercício em indivíduos com tônus vagal cardíaco baixo

Objetivo:

Dentre os vários benefícios do exercício físico regular, uma das mais importantes é a melhora da modulação do sistema nervoso autônomo, mais especificamente do componente parassimpático ou vagal cardíaco. Esse componente vagal tem sido avaliado através do teste de exercício de quatro segundos (T4s), que mede o aumento da frequência cardíaca na transição repouso e primeiros segundos do exercício.

Desde 2008 utilizamos um protocolo específico de treinamento da transição repouso-exercício, e agora pretendemos avançar em nosso conhecimento científico sobre seus resultados. O objetivo dessa pesquisa é testar se a repetição sistemática do exercício de curta duração – transição repouso-exercício – induz um o aumento proporcionalmente maior da frequência cardíaca no início do exercício, e em especial naqueles indivíduos que possuem uma resposta anormalmente baixa.

Como será sua participação:

Ao ingressar em nosso programa de exercício com supervisão médica presencial (PES) você foi submetido a uma avaliação médica completa que incluiu o teste de exercício de 4 segundos. Agora, você será instruído a incluir ou não na sua rotina de exercícios, esse protocolo de treinamento vagal por oito semanas, obedecendo a uma distribuição aleatória. No período subsequente, ocorrerá o oposto, ou seja, caso tenha participado, não deverá realizar o treinamento vagal, e caso não o tenha feito, deverá passar a fazê-lo. É importante deixar claro que os benefícios do exercício físico regular estarão sendo obtidos de maneira independente através da sua programação usual prescrita no PES, ou seja, não há prejuízo conhecido para sua saúde durante o período que não estará sendo submetido ao treinamento vagal. O que essa pesquisa permitirá aferir é se há um benefício adicional em se fazer um treinamento específico para melhora do tônus vagal cardíaco.

Este treinamento é muito parecido com o protocolo de avaliação do T4s, o qual tem se mostrado muito seguro (mais de 7 mil avaliações em 30 anos sem quaisquer intercorrências clínicas relevantes). Contudo, ainda que este protocolo de avaliação (e de treinamento) tenha mostrado ser bastante seguro para a integridade física, existe a possibilidade teórica de pequenos acidentes com o ciclo no qual se faz o treinamento vagal (ex: deixar o pé escapar do pedal e este pedal bater na perna ao girar). A nossa equipe estará pronta para orientar e, se necessário for, prestar atendimento imediato.

O treinamento vagal será sempre realizado logo após a avaliação médica pré-participação na sessão de exercício e dura cinco minutos. O treinamento consiste em, sentado na bicicleta ergométrica, alternar 55 segundos completamente parado e 5 segundos pedalando o mais rápido possível, com a bicicleta desligada. Essa sequência é repetida cinco vezes. Como é de praxe, nossa equipe estará acompanhando a execução do protocolo de treinamento, orientando e auxiliando sempre que necessário.

Sua participação é voluntária e uma eventual não-participação ou desistência não terá qualquer influência para com os serviços que lhe são ou serão regularmente

prestados pela Clinimex. Em adendo, fica desde já assegurada a preservação do sigilo dos seus resultados, os quais serão apenas utilizados para fins de pesquisa e/ou análise estatística. Os pesquisadores e o médico responsável pela sessão de exercício estarão ao seu dispor para esclarecer eventuais dúvidas acerca da pesquisa.

Rio de Janeiro, _____ de 2012

Voluntário

Pesquisador

Pesquisadores: Prof. Carlos Duarte e Dra. Claudia Lucia Barros de Castro
Professor Orientador e responsável pela pesquisa:
Dr. Claudio Gil S. de Araújo
CONTATO: Clinimex - Rua Siqueira Campos, 93-101 Rio de Janeiro - RJ, 22031-070 - (0xx)21 2256-7183 ou copa@clinimex.com.br

Preenchimento do pesquisador:

Nome e código do voluntário: _____

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UGF
Prédio EM, 1o andar, anexo à Secretaria da Escola Médica. Rua Manoel Vitorino, 553,
Piedade, CEP 20740 280, Rio de Janeiro, RJ
A/C Prof Prof. Dr. João Carlos de Oliveira Tórtora (Presidente) ou Ana Paula Balaro
Macedo (Secretária). Telefones (21) 2599-7277 | 2599-7205 | 2599-7161