

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 25/11/2024.

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Carolina Takahashi

**Dinâmica da frequência cardíaca e parâmetros
cardiorrespiratórios são eficazes em prever sinais
e sintomas durante a reabilitação cardiovascular?**

Estudo de coorte longitudinal

Presidente Prudente – SP

2022

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Seção Técnica de Pós-Graduação

Rua Roberto Simonsen, 305 CEP 19060-900 Presidente Prudente SP

Tel. 18 3229-5317 fax 18 3223-4519 posgrad.fct@unesp.br

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Carolina Takahashi

**Dinâmica da frequência cardíaca e parâmetros
cardiorrespiratórios são eficazes em prever sinais e
sintomas durante a reabilitação cardiovascular?
Estudo de coorte longitudinal**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Campus Presidente
Prudente, para obtenção do título de Doutora no
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Presidente Prudente – SP

2022

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Seção Técnica de Pós-Graduação

Rua Roberto Simonsen, 305 CEP 19060-900 Presidente Prudente SP

Tel. 18 3229-5317 fax 18 3223-4519 posgrad.fct@unesp.br

T136d

Takahashi, Carolina

Dinâmica da frequência cardíaca e parâmetros cardiorrespiratórios são eficazes em prever sinais e sintomas durante a reabilitação cardiovascular? Estudo de coorte longitudinal / Carolina Takahashi. – Presidente Prudente, 2022

113 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente,

Orientador: Luiz Carlos Marques Vanderlei

1. Reabilitação Cardíaca. 2. Sistema Nervoso Autônomo. 3. Sinais e Sintomas. 4. Parâmetros Cardiorrespiratórios.
I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Dinâmica da frequência cardíaca e parâmetros cardiorrespiratórios são eficazes em prever sinais e sintomas em programas de reabilitação cardiovascular?

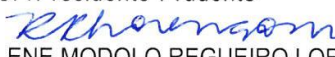
AUTORA: CAROLINA TAKAHASHI

ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Fisioterapia, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI (Participação Virtual)

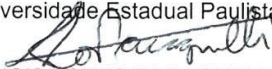
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Presidente Prudente


Profa. Dra. ROSELENE MODELO REGUEIRO LORENÇONI (Participação Virtual)

Departamento de Fisioterapia / FCT/UNESP - Presidente Prudente


Profa. Dra. ANNE KASTELIANNE FRANÇA DA SILVA (Participação Virtual)

Fisioterapia / Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"


Profa. Dra. FRANCIS LOPES PACAGNELLI (Participação Virtual)

Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE

Profa. Dra. LILIAN PINTO DA SILVA (Participação Virtual)

UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora

VIDEO CONFERÊNCIA

Presidente Prudente, 25 de novembro de 2022

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos aqueles que estiveram presentes em minha vida durante estes anos. E em especial aos meus avós, que sempre me deram exemplo de caráter, compaixão e humildade.

Agradecimentos

Primeiramente, devo agradecer à Deus, que me guiou durante todo o caminho e me manteve no caminho certo para eu poder chegar a este momento. Assim como agradeço à minha família, peça essencial de quem eu sou! Sem o apoio de vocês eu não chegaria até aqui.

Mãe, Pai, Batian, Jo e Te - obrigada por todo o suporte e cuidado que sempre tiveram comigo, sei que vocês sacrificaram muito e durante um bom tempo, para que eu pudesse ter oportunidades que por vezes foram negadas a vocês. Me recordo da época em que comecei a ir para a escolinha, e no começo minha mãe ou minha bá precisavam me acompanhar para que eu fosse convencida a ficar lá, ou mais tarde quando meu pai me levava todos os finais de semanas em outra cidade só para que eu pudesse fazer cursos, e meus irmãos sempre dando o suporte financeiro para a família mesmo eles ainda sendo muito jovens. Eu sei que tudo isso facilitou e muito a minha vida, e permitiu que eu seguisse meus sonhos e continuasse meus estudos ao longo desse tempo, assim eu quero que vocês saibam que eu amo muito vocês e que eu serei eternamente grata para cada coisinha que foi feita por e para mim.

Ao meu avô e tia Mada, vocês não estão mais ao meu lado, mas eu sei que do céu vocês sempre continuarão cuidando de nós, agradeço a Deus por todos os anos que passamos juntos e todas as lições de vida que aprendi com vocês. Sempre serão grandes exemplos de vida, pois com vocês aprendi a importância sobre caráter, justiça e bondade para com os outros, sinto muito a falta de vocês.

Lucas, Cintia, Vitória, Débora e Naelly, vocês são a realização da frase “da UNESP para a vida”, levo com carinho todos os anos que convivemos juntos, nossos perrengues de faculdade, festas e companheirismo. Tenho extremo orgulho de chamar cada um de vocês de amigo, pois além de serem profissionais excelentes, vocês são seres humanos maravilhosos, que me ensinam tanto e que sempre estiveram e sei que sempre estarão lá por mim, independentemente de onde lá será, porque sim, esse é o tipo de amizade que temos, não importa onde ou quando, sempre iremos nos apoiar. E por isso obrigada, amo cada um de vocês!

Felipe, Lucas (novamente, porque sim) e Monique, vocês foram literalmente a minha salvação durante a quarentena! Eu já cansei de falar, mas foi essa amizade que forjamos e fortalecemos durante este período que me fez não desistir, vocês me impulsionaram e sempre

torceram comigo às mínimas conquistas ou besteiras que surgissem. Por isso, muito obrigada, amo tanto vocês que mal cabe em mim.

Aos meus amigos de laboratório, em especial Felipe, Mayara e Maju, agradeço por tudo o que já fizeram por mim, toda ajuda fornecida quando precisei, todas as explicações, todas as risadas ou crises compartilhadas e também por todas as fofocas que já compartilhamos ao longo desses anos. Vocês foram essenciais para que pudesse chegar aonde cheguei, sem vocês eu sei que não seria o que sou hoje. Amo vocês!

À todo o restante do Laboratório de Fisiologia do Estresse, meus mais sinceros agradecimentos! Cada pessoa que passou ao longo desses anos conosco, sejam alunos da graduação ou da pós, acrescentaram algo em mim que me tornaram melhor ou pelo menos com a vontade de me tornar melhor. Aos alunos que foram meus orientandos, Mari, Mateus, Isa, Miguel e Mari (sim, já ajudei a orientar duas Mari's kkkk), obrigada por todo o carinho que tiveram comigo e espero que eu tenha deixado uma marca em vocês, assim como vocês fizeram comigo. Afinal, os primeiros orientandos a gente nunca esquece!

À todos os professores que eu tive o privilégio de conviver desde o início da graduação, muito obrigada! Cada experiência vivida, todos os estágios e projetos desenvolvidos foram primordiais para a construção da professora que hoje eu sou. Assim, espero poder mudar vidas como a minha foi mudada por vocês!

É claro que eu não poderia deixar de agradecer ao meu querido Professor Luiz Carlos, o senhor foi e para sempre será minha maior inspiração! Desde o primeiro momento em que te procurei para ingressar no laboratório, o senhor me acolheu com extremo carinho e atenção, o que realmente me fez sentir especial e corajosa para enfrentar o temido mundo das pesquisas. Ao lado da minha querida co-orientadora, e hoje colega de trabalho, Profa. Marianne, vocês abriram meu olhar para o mundo acadêmico e me ajudaram a destrinchar meu caminho neste meio. À cada passo, coleta, aula ou até mesmo puxão de orelha, o senhor passava a segurança de que eu seria capaz, eu conseguiria, e que se necessário teria alguém para me ajudar, que estaria ali para me guiar! O senhor faz parte do que sou hoje, e se escolhi permanecer nesse mundo acadêmico e dar

aulas, foi tudo graças à sua pessoa! Eu espero poder inspirar algo semelhante em meus alunos, ao que o senhor inspirou em mim. A centelha que o senhor acendeu, carregarei para sempre!

Meus agradecimentos também se estendem aos meus colegas, alunos e amigos da FEMA, este lugar que me acolheu tão bem desde o início. Professora Maria Eulália, a senhora me recebeu com tanto cuidado e atenção, que me senti parte desta família desde o primeiro dia, ter você como minha coordenadora foi uma experiência maravilhosa!

Mari's da minha vida, começarei por você Mari Penachini, minha mais que especial e eterna coorientadora, obrigada por toda a atenção e carinho dedicados, foi graças a você que me apaixonei pelo mundo de pesquisas, obrigada por sempre estimular minha independência, te amo! Mari Bertoche, minha duplinha tão especial, agradeço a Deus por ter cruzados nossos caminhos no início desse ano, a sua companhia fácil e amorosa foi uma das melhores coisas que aconteceram comigo, vou te guardar para sempre no coração, te amo! Mari Romanholi, amiga, você foi uma grata surpresa, surgiu de mansinho na minha vida, ainda lá na graduação e agora trabalhando juntas pudemos descobrir tantas coisas em comum, gostos e princípios similares, além é claro de compartilharmos até o aniversário! A melhor parte do meu dia, é com toda a certeza, quando tiramos alguns minutos para conversar, fofocar, compartilhar experiências ou tirar dúvidas uma com a outra. Te amo muito, amiga!! Acredito que o universo conspirou para que todas nós pudéssemos estar no mesmo lugar trabalhando juntas, que time sensacional nós fazemos!

Não posso deixar de agradecer à minha banca de qualificação, Profa. Rose e Profa. Anne, desde meu início na UNESP vocês foram grandes inspirações de mulheres fortes, decididas e que alcançavam tudo o que propunham. Se eu segui os passos de alguém, com certeza foram os seus! Muito obrigada por tudo!

Agradeço também a minha banca de defesa, por se disponibilizarem em participar deste momento comigo, e por todos os apontamentos e sugestões que sei que serão de grande valia e melhorarão este trabalho! Cada uma de vocês foi pensada com muito carinho e fico extremamente grata pela presença de vocês. Muito obrigada, novamente!

Por fim, agradeço também à minha querida instituição, a FCT/UNESP, local onde vive experiências tão ricas e únicas, se há um espaço que me traz paz e alegria, com certeza esse lugar é aqui! Não posso deixar de agradecer também aos funcionários e pacientes aqui atendidos, que foram imprescindíveis para minha construção profissional e pessoal! E também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo nº2018/03208-5) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo nº130513/2017), pelas bolsas fornecidas ao longo dos meus anos de pesquisa.

Os meus mais sinceros agradecimentos a cada um de vocês! Cada um foi único à sua maneira, e marcou para sempre minha vida! ♥

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

Epígrafe

*“Um dos segredos mais profundos da vida é que tudo que realmente vale a pena
fazer é o que fazemos para os outros”*

Lewis Carroll

RESUMO

Introdução: Exercícios físicos, componentes fundamentais dos programas de reabilitação cardiovascular (PRC), são essenciais para controle e melhora de diversos aspectos físicos, sociais e mentais de indivíduos com doenças cardiovasculares. Contudo, sua prática é associada ao risco de surgimento de sinais e sintomas. Assim, a busca por métodos de monitorização e prognóstico em tal população se torna primordial no âmbito clínico, e apesar de diversos parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos serem amplamente utilizados para tal propósito, ainda existem lacunas quanto à sua capacidade de se correlacionarem e predizerem sinais e sintomas durante o PRC. **Objetivos:** 1) Comparar a resposta cardiorrespiratória de repouso entre os pacientes em um PRC com diferentes padrões de incidência de sinais/sintomas e correlacionar parâmetros cardiorrespiratórios com sua ocorrência; 2) Analisar os efeitos induzidos por um PRC, ao longo de 8 meses, na dinâmica linear da FC e nos parâmetros cardiorrespiratórios, e se suas alterações influenciam no surgimento de sinais/sintomas; 3) Correlacionar o comportamento da dinâmica não linear da FC em repouso com o surgimento de sinais e sintomas durante os PRC, além de analisar se após um período de 8 meses houve modificação desta dinâmica não linear da FC e se isso influenciou a ocorrência de sinais e sintomas. **Metodologia:** Foram avaliados aproximadamente 70 pacientes inseridos em um PRC, com diagnóstico clínico de insuficiência coronariana, outras doenças cardíacas ou fatores de risco para o desenvolvimento de tais doenças. Estes pacientes realizaram avaliações em repouso da modulação autonômica cardíaca, para obtenção de índices não lineares e lineares, e de parâmetros cardiorrespiratórios (frequência cardíaca [FC] e respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio, parâmetros espirométricos e de manovacuometria). Em seguida, eles foram acompanhados por 24 sessões do programa, afim de serem obtidos possíveis sinais e sintomas, como alterações na frequência de pulso, anormalidades pressóricas durante o esforço, dor muscular ou fadiga. Para os estudos 2 e 3 todas as avaliações/acompanhamento foram novamente realizadas após 8 meses. **Resultados:** Piores valores de parâmetros cardiorrespiratórios foram correlacionados com a maior incidência de sinais/sintomas, sendo que quanto menor os valores para CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF (Pre#1), e maior para FC de repouso, maior foi o surgimento dos sinais/sintomas. Em análises dos dados após 8 meses, houve redução expressiva na ocorrência de sinais e sintomas, com uma tendência de melhora nos parâmetros cardíacos e manutenção dos parâmetros respiratórios e autonômicos da dinâmica linear e não linear da FC. Ainda, com exceção de FEV₁/FVC e Entropia de Shannon, os deltas de variação das variáveis e dos sinais e sintomas não se correlacionaram. **Conclusões:** Pacientes com mais sinais e sintomas apresentaram menores valores em suas variáveis cardiorrespiratórias, havendo correlação para CVF, VEF₁, VEF₁/CVF (Pre#1) e FC. Ademais, não houve alterações significantes para variáveis cardiorrespiratórias e autonômicas lineares e não lineares, indicando a manutenção de tais variáveis ao longo do período de 8 meses no PRC, porém houve redução importante na ocorrência dos sinais/sintomas. Ainda, a variação de FEV₁/FVC e Entropia de Shannon se correlacionaram com a variação no surgimento de sinais e sintomas.

Palavras-chave: Espirometria; Frequência Cardíaca; Músculos Respiratórios; Pressão Arterial; Reabilitação Cardíaca; Sinais e Sintomas; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Background: Physical exercises, fundamental components of cardiovascular rehabilitation programs (CRP), are essential for controlling and improving several physical, social and mental aspects of individuals with cardiovascular diseases. However, this practice is associated with the risk of the occurrence of signs and symptoms. Thus, the search for monitoring and prognostic methods in such population becomes primordial in the clinical context, and despite the fact that several cardiorespiratory and autonomic parameters are widely used for this purpose, there are still gaps regarding their ability to correlate and predict signs and symptoms during a CRP. **Aims:** 1) To compare the cardiorespiratory response at rest among patients in a CRP with different patterns of incidence of signs/symptoms and to correlate cardiorespiratory parameters with their occurrence; 2) To analyze the effects induced by a CRP, over 8 months, on the linear dynamics of HR and cardiorespiratory parameters, and whether their alterations influence the occurrence of signs/symptoms; 3) To correlate the behavior of the nonlinear dynamics of HR at rest with the occurrence of signs and symptoms during the CRP, in addition to analyzing whether after a period of 8 months there was a change in the nonlinear dynamics of HR and whether this influenced the occurrence of signs and symptoms. **Methodology:** Approximately 70 patients enrolled in a CRP, with a clinical diagnosis of coronary insufficiency, other heart diseases or risk factors for the development of such diseases, were evaluated. These patients underwent cardiac autonomic modulation assessments at rest to obtain non-linear and linear indices, and cardiorespiratory parameters (heart rate [HR] and respiratory rate, blood pressure, oxygen saturation, spirometric and manovacuometry parameters). Then, they were accompanied by 24 sessions of the program, in order to obtain possible signs and symptoms, such as changes in pulse rate, pressure abnormalities during exertion, muscle pain or fatigue. For studies 2 and 3 all assessments/follow-up were performed again after 8 months. **Results:** Worse values of cardiorespiratory parameters were correlated with a higher incidence of signs/symptoms, and the lower the values for FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC (Pre#1), and the higher for resting HR, the greater the occurrence of signs/symptoms. In data analysis after 8 months, there was a significant reduction in the occurrence of signs and symptoms, with a trend of improvement in cardiac parameters and maintenance of respiratory and autonomic parameters of linear and nonlinear HR dynamics. Still, with the exception of FEV₁/FVC and Shannon's entropy, the variation deltas of variables and signs and symptoms were not correlated. **Conclusions:** Patients with more signs and symptoms had lower values in their cardiorespiratory variables, with a correlation for FVC, FEV₁, FEV₁/FVC (Pre#1) and HR. Furthermore, there were no significant changes for linear and nonlinear cardiorespiratory and autonomic variables, indicating the maintenance of such variables throughout the 8-month period in the CRP, but there was a significant reduction in the occurrence of signs/symptoms. Furthermore, the variation of FEV₁/FVC and Shannon's entropy correlated with the variation in the occurrence of signs and symptoms.

Keywords: Autonomic Nervous System; Blood pressure; Cardiac Rehabilitation; Heart Rate; Respiratory Muscles; Signs and Symptoms; Spirometry.

Sumário

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	17
INTRODUÇÃO.....	19
ARTIGO 1	28
ARTIGO 2	56
ARTIGO 3.....	83
CONCLUSÃO.....	105
REFERÊNCIAS	107

APRESENTAÇÃO

A tese será apresentada em modelo alternativo e contempla a pesquisa intitulada: **Dinâmica da frequência cardíaca e parâmetros cardiorrespiratórios são eficazes em prever sinais e sintomas durante a reabilitação cardiovascular? Estudo de coorte longitudinal**, realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente tese está dividida da seguinte forma:

- Introdução, contendo contextualização do tema pesquisado;
- Artigo 1: Frequency of signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation programs and its relation with cardiorespiratory variables measured at rest: a prospective follow-up study. Que está submetido para análise no periódico: Disability and Rehabilitation;
- Artigo 2: Influence of a cardiovascular rehabilitation program on autonomic and cardiorespiratory parameters and relationship with the occurrence of signs or symptoms: a follow-up study. Que está submetido para análise no periódico: Journal of Cardiorespiratory Rehabilitation and Prevention;
- Artigo 3: Relação da dinâmica não linear da frequência cardíaca e a ocorrência de sinais e sintomas: follow-up em um programa de reabilitação cardiovascular. Que será submetido para análise no periódico: International Journal of Cardiology;
- Conclusões, obtidas por meio da pesquisa realizada; e

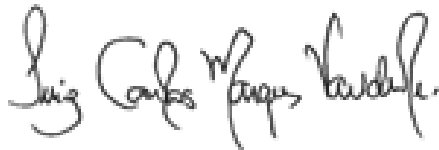
- Referências das fontes utilizadas na redação da introdução, cujo formato está de acordo com o recomendado pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos (ICMJE – *Internacional Committe of Medical Journal Editours*).



Carolina Takahashi

Discente do curso de Pós-Graduação em Fisioterapia

Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP



Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Orientador

Departamento de Fisioterapia – FCT/UNESP

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas a principal causa de mortes no mundo¹ e representam uma redução na expectativa de vida em aproximadamente 5,24 anos². Essas doenças geram grande impacto na economia dos países^{1,3}, e grande parte do fardo econômico é proveniente dos eventos cardiovasculares não fatais e suas consequências à longo prazo, já que estes indivíduos deixam de produzir efetivamente e passam a serem encargos para a economia, requerendo benefícios ou aposentadorias⁴.

Tais consequências são geradas em função das diversas alterações que são usualmente observadas no organismo dos indivíduos com DCV, as quais promovem repercussões que afetam desde aspectos emocionais, levando à ansiedade e depressão⁵, até aspectos físicos, que levam a diminuições na qualidade de vida⁶, no nível de atividade física e na capacidade funcional⁷.

Dados como esses demonstram a importância de se obter ferramentas que auxiliem a reduzir o impacto destas doenças na vida do indivíduo e, nesse contexto, se destaca a prática regular de exercícios físicos, a qual é capaz de promover uma ação protetora ao sistema cardiovascular. O exercício físico é responsável por preservar a saúde dos vasos sanguíneos e do coração por meio de ações antiateroscleróticas, antitrombóticas, anti-isquêmicas e antiarrítmicas^{8,9}. Sua prática regular se equivale aos efeitos das intervenções medicamentosas, quando se considera à redução da mortalidade de indivíduos com DCV¹⁰.

Em função dos benefícios que o exercício físico é capaz de promover tanto aos indivíduos saudáveis¹¹ quanto aos com doenças crônicas não transmissíveis¹², os programas de reabilitação cardiovascular (PRC) baseado em exercícios merecem destaque como uma ferramenta capaz de fornecer a prática regular de exercícios físicos

individualizados e supervisionados por profissionais da saúde, que podem impactar positivamente a saúde destes indivíduos¹³.

Definida como um tipo de intervenção capaz de promover influências benéficas às causas das DCV, melhorando as condições físicas, sociais e mentais de seus participantes,¹³ a reabilitação cardiovascular é reconhecida como sendo classe I de recomendação e nível de evidência A para o tratamento de várias DCV¹⁴.

PRC promovem diversos efeitos benéficos em indivíduos com DCV^{15,16}, porém a prática de exercícios físicos em um PRC está associada com o risco de aparecimento de sinais e sintomas¹⁷⁻²¹ e fatores como temperatura^{22,23}, carga de exercício²⁴, parada súbita do esforço²⁵ e características clínicas inerentes do paciente^{19,26} podem aumentar o risco de surgimento de sinais e sintomas durante a realização de exercício. É observado que a fase de resistência aeróbia, que é o período onde ocorre maior sobrecarga ao sistema cardiorrespiratório durante os PRC, corresponde ao período de maior risco para o aparecimento de sinais e sintomas^{17,21}.

Vanderlei et al.¹⁷ relataram que mais de 50% dos participantes dos PRC analisados apresentaram algum tipo de sinal ou sintoma durante a reabilitação, sendo que a incidência foi de um sinal ou sintoma para cada 25,59 horas trabalhadas, o que sugere que a presença de sinais e/ou sintomas durante os PRC são constantes e necessitam de maior atenção. Sinais e/ou sintomas como alterações de pulso, fadiga, dor muscular, angina, tontura, respostas anormais da pressão arterial (PA), náusea, taquipneia, palidez e câimbras foram observadas¹⁷.

É importante destacar que o aparecimento de sinais e sintomas nos PRC não ocorrem apenas com os pacientes de alto risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, mas sim com toda a gama de pacientes que frequentam esses

programas, incluindo aqueles que realizam o PRC para fins preventivos e os de baixo risco, que usualmente representam a grande maioria dos pacientes atendidos nos PRC²⁷.

Entendemos que a identificação precoce e adequada de sinais e sintomas como os relatados por Vanderlei et al.¹⁷, com menor implicância clínica, pode prevenir o surgimento de eventos graves e com maiores repercussões sistêmicas como, por exemplo, a ocorrência de paradas cardiorrespiratórias. Considerando esse aspecto, Takahashi et al.²⁸ correlacionaram a ocorrência de sinais e/ou sintomas com a modulação autonômica cardíaca obtida em repouso e observaram que pacientes com menores valores de modulação parassimpática apresentaram episódios mais frequentes de sinais e/ou sintomas durante um PRC, sugerindo que essa variável clínica pode ser utilizada para predizer o risco da ocorrência de sinais e/ou sintomas nesses programas.

Na literatura, estudos envolvendo a temática de sinais e/ou sintomas nos PRC, em geral, buscam analisar apenas a sua ocorrência, e até o momento não é de nosso conhecimento nenhum outro estudo que buscou correlacionar a ocorrência de sinais e/ou sintomas durante esses programas com variáveis clínicas obtidas destes indivíduos, como por exemplo frequência cardíaca (FC), PA, força muscular respiratória e função pulmonar.

Considerando esses aspectos, acreditamos que seja primordial investigar possíveis variáveis que possam predizer a possibilidade de ocorrer sinais e/ou sintomas durante as sessões dos PRC, o que poderia melhor nortear as estratégias de monitorização e prescrição de exercícios adotadas nesses programas.

É importante salientar ainda que durante a realização de exercícios físicos diversas alterações ocorrem nos sistemas cardiorrespiratório e autonômico para suprir o aumento na demanda metabólica induzida pelo exercício^{29,30}, e que tais alterações

também propiciam o surgimento de sinais e/ou sintomas. Tais adaptações são, pelo menos em parte, influenciados pela ação do sistema nervoso autônomo (SNA)²⁹.

Nesse sentido, parece pertinente investigar se outros aspectos do comportamento do SNA em repouso, podem prever a possibilidade de aparecimento de sinais e/ou sintomas durante a realização do PRC. Um dos principais recursos de avaliação do SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma ferramenta de fácil utilização e baixo custo, que é amplamente utilizada para análise de indivíduos saudáveis, doentes^{31,32} ou atletas³³.

A dinâmica da FC pode ser avaliada por métodos lineares e não lineares³³. Os métodos lineares apresentam correlações com o surgimento e agravamento de doenças no indivíduo^{36,37}, sendo considerados marcadores para análise do estado clínico do paciente. Os métodos não lineares também possuem grande destaque, pois acredita-se que o SNA possui uma dinâmica não linear e que os mecanismos responsáveis pela regulação cardiovascular atuem também de modo não linear entre si³⁸. Acredita-se que estes podem fornecer resultados mais estáveis, além de revelar anormalidades que de outra forma estariam ocultas³⁹.

Além do estudo de Takahashi et al.²⁸ que utilizou a análise linear da VFC com os índices obtidos nos domínios do tempo e frequência, outros estudos utilizando índices lineares e não lineares da VFC apontam que eles também podem ser utilizados como prenunciadores de risco cardíaco⁴⁰ e eventos cerebrovascular⁴¹, sendo precisos e confiáveis para a estratificação de risco das populações analisadas. Além, disso, esses índices apresentam capacidade significativa para prever o surgimento de eventos graves, como a morte súbita⁴² e índices obtidos em repouso podem ser correlacionadas com respostas específicas do indivíduo quando este realiza exercício físico⁴³.

Além da utilização da modulação autonômica cardíaca para monitorização de eventos cardiovasculares, parâmetros cardiorrespiratórios são também amplamente utilizadas com esse propósito⁴⁴⁻⁴⁶. A FC é apontada como um método de prognóstico, já que a sua elevação em repouso está associada com aumento da mortalidade^{45,46}. Ainda, modificações do ritmo cardíaco são capazes de produzir sintomatologia, já que respostas anormais da FC pode levar a alterações da distribuição sanguínea pelo organismo com diminuição da sua disponibilidade, podendo gerar sensações de angina, fadiga, tontura e/ou síncope⁴⁷.

A pressão arterial (PA) pode também ser considerada nesse contexto, pois a sua elevação pode causar infarto agudo do miocárdio, doença congestiva do coração, doença coronária, doença vascular periférica e doenças cerebrais⁴⁸. Anormalidades pressóricas (elevações ou reduções acima do normal) também são capazes de produzir ineficiência de trocas gasosas e de nutriente em todo o organismo, podendo causar sintomatologia como tontura e desmaios⁴⁹, além de visão turva e dores de cabeça⁵⁰.

Outro relevante componente a ser considerado é o respiratório, já que a avaliação da função pulmonar, pode também ser utilizada para correlacionar parâmetros respiratórios com a incidência de complicações pós-operatórias e com o nível de mortalidade^{51,52}, fornecer prognóstico de doenças respiratórias e permitir a avaliação de limitações frente ao esforço⁵³. Além disso, reduções nos valores de força muscular inspiratória estão associados com uma maior intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca⁵⁴, podendo ocasionar o surgimento de limitações para a prática de atividade física⁵⁵.

As variáveis respiratórias podem ser relacionadas às respostas cardiovasculares e concomitantemente à possível sintomatologia desse sistema, já que a presença de obstruções nas vias respiratórias ou baixos valores de força muscular respiratória podem

levar ao declínio da eficiência das trocas gasosas realizadas pelo indivíduo, o que produz reduções nos níveis de oxigênio e nutrientes na circulação e elevam o gasto energético, podendo gerar sintomas, como a fadiga muscular⁵⁶.

Apesar dos índices lineares da VFC, obtidos nos domínios do tempo e frequência, se correlacionarem com a ocorrência de sinais e/ou sintomas²⁸ e serem utilizados como marcadores do risco cardiovascular⁵⁷ e variáveis cardiorrespiratórias, como pressão arterial⁵⁸ e frequência cardíaca⁵⁹, terem seus valores de repouso correlacionados com respostas durante o exercício, a busca na literatura pertinente não encontrou estudos que analisaram as respostas dessas variáveis como ferramentas para prever o risco de surgimento de sinais e/ou sintomas em indivíduos que realizam um PRC.

Tomando em conjunto estas informações, nos questionamos: índices não lineares da VFC, associados aos índices lineares, e parâmetros cardiorrespiratórios podem ser utilizados para prever sinais e sintomas em indivíduos que frequentam PRC? Se sim, quais as variáveis que melhor se correlacionam com a possibilidade de aparecimento de sinais e sintomas nesses programas?; Ainda, após um período prolongado de acompanhamento, possíveis modificações nessas variáveis promoveriam alterações na ocorrência de sinais e/ou sintomas nesses indivíduos?

Informações desta natureza podem fornecer suporte para a prática clínica dos profissionais da saúde que estejam envolvidos em PRC ou que atuem com exercício físico em indivíduos com DCV ou fatores de risco para o seu surgimento. A possibilidade de poder utilizar variáveis que são de fácil acesso, para prever sinais e/ou sintomas em pacientes durante a realização de PRC é relevante, pois pode contribuir para nortear as estratégias de monitorização e prescrição de exercícios, auxiliando o terapeuta a garantir maior segurança e eficácia aos PRC prescritos.

Levando em consideração o exposto, essa tese foi elaborada com o objetivo de correlacionar variáveis clínicas (parâmetros cardiorrespiratórios e dinâmica da frequência cardíaca) mensurados em repouso, com a ocorrência de sinais e/ou sintomas em participantes de um PRC; e avaliar se possíveis alterações nos parâmetros clínicos induzidos pelo PRC podem exercer influência na ocorrência de sinais e/ou sintomas. Para cumprir o proposto foi realizado um estudo que proporcionou a elaboração de três artigos, cujos objetivos e conclusões estão descritas abaixo.

O primeiro artigo foi intitulado: ***“Frequency of signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation programs and its relation with cardiorespiratory variables measured at rest: a prospective follow-up study”***, o qual teve por objetivos comparar a resposta cardiorrespiratória de repouso entre os pacientes em PRC sem ou com baixa ocorrência de sinais e/ou sintomas (pacientes sem ocorrência ou com até 2 sinais e/ou sintomas, exceto sintomas severos como angina) com aqueles com alta ocorrência de sinais e/ou sintomas (ocorrência de três ou mais sinais e/ou sintomas) ao longo de 24 sessões, e correlacionar os parâmetros cardiorrespiratórios obtidas em repouso com a ocorrência de sinais e/ou sintomas.

Os resultados apontam que os participantes com maior ocorrência de sinais/sintomas apresentam piores valores nos parâmetros cardiorrespiratórios, e que as variáveis CVF, VEF₁, VEF₁/CVF (Pre#1) e FC apresentam correlações significantes com o surgimento de sinais/sintomas, sendo que quanto menores os valores destas variáveis maiores são as chances de ocorrência de sinais/sintomas durante o PRC, com exceção para FC, que apresentou o padrão oposto.

O segundo artigo intitulado: ***“Influence of a cardiovascular rehabilitation program on autonomic and cardiorespiratory parameters and relationship with the occurrence of signs or symptoms: a follow-up study”*** teve como objetivo analisar os

efeitos induzidos por um PRC, ao longo de 8 meses, nos parâmetros autonômicos lineares e cardiorrespiratórios, e se estas alterações influenciam na ocorrência de sinais e/ou sintomas. Seus resultados indicam que houve diminuição expressiva na ocorrência de sinais e/ou sintomas, e uma possível tendência de melhora nos parâmetros cardíacos. Assim, foi possível observar que a participação em um PRC ao longo de 10 meses foi capaz de auxiliar na estabilização das respostas autonômicas e cardiorrespiratórias dos pacientes analisados.

O terceiro artigo proposto intitulado ***“Relação da dinâmica não linear da frequência cardíaca e a ocorrência de sinais e sintomas: follow-up em um programa de reabilitação cardiovascular”*** teve por objetivo correlacionar o comportamento da dinâmica não linear da FC em repouso com o surgimento de sinais e sintomas durante 24 sessões de um PRC, além de analisar se após o período de 8 meses houve modificação das respostas não lineares e da ocorrência de sinais e sintomas. Neste estudo foi observado que houve diminuição na ocorrência de sinais e sintomas nos pacientes do PRC, e manutenção da resposta de dinâmica não linear da FC ao longo do período analisado. E foi verificada a presença de correlação negativa significativa entre a Entropia de Shannon e o surgimento de sinais e sintomas, porém ausência de significância para os demais índices. Tal correlação indica que um indivíduo com menor complexidade da modulação autonômica cardíaca está mais propenso a apresentar um sinal ou sintoma durante o PRC.

A seguir serão apresentados os artigos em sua íntegra, conforme normas para apresentação da tese, as quais foram definidas pelo Conselho de Curso do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP.

Conclusão

A partir dos achados, conclui-se que:

- I. Os pacientes do PRC com maior ocorrência de sinais/sintomas apresentaram menores valores nos parâmetros cardiorrespiratórios analisados pelo estudo, havendo exceção para FC e SatO₂. Ainda, os dados expressaram que quanto menor os valores de CVF, VEF1 e VEF1/CVF (Pre#1) em repouso, e quanto maior o valor de FC, maior são as chances de ocorrência de sinais/sintomas durante o programa.
- II. Ao longo da análise de um período de 8 meses de participação no PRC, não houveram efeitos significantes nos parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos lineares, contudo, reduziu significantemente o surgimento de sinais e/ou sintomas. E as variações desses parâmetros ao longo do tempo não se relacionaram com a redução dos sinais/sintomas.
- III. A participação em um PRC foi capaz de promover a manutenção das respostas autonômicas, impedindo o declínio da dinâmica não linear da FC, e diminuir a ocorrência de sinais e/ou sintomas ao longo de sua realização. Ainda, a ES, um índice que indica a complexidade do organismo, apresentou uma correlação negativa significativa com a ocorrência dos sinais e/ou sintomas destes indivíduos.

Referências

1. Carter HE, Schofield D, Shrestha R. Productivity costs of cardiovascular disease mortality across disease types and socioeconomic groups. *Open Hear.* 2019;6(1):e000939.
2. World Health Organization. Years of Life Lost. Brazil Year: 2015. 2018. Available from: <https://hiss.paho.org/pahosys/pyll.php>
3. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF de C, Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):163–71.
4. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett D, Blaha M, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):447–54.
5. Zheng X, Zheng Y, Ma J, Zhang M, Zhang Y, Liu X, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients with myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung.* 2019;48(1):1–7.
6. Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, Solomon SD, Weinfurt KP, Velazquez EJ, et al. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: A VALIANT Study (Valsartan in acute myocardial infarction). *JACC Hear Fail.* 2014;2(2):159–65.
7. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56–e528.
8. Menezes AR, Lavie CJ, Forman DE, Arena R, Milani R V., Franklin BA. Cardiac rehabilitation in the elderly. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(2):152–9.
9. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell.* 2014;159(4):738–49.

10. Green DJ, Hopman MTE, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev.* 2017;97(2):495–528.
11. Hespanhol Junior LC, Pillay JD, van Mechelen W, Verhagen E. Meta-Analyses of the Effects of Habitual Running on Indices of Health in Physically Inactive Adults. *Sport Med.* 2015;45(10):1455–68.
12. Albalawi H, Coulter E, Ghouri N, Paul L. The effectiveness of structured exercise in the south Asian population with type 2 diabetes: a systematic review. *Phys Sportsmed.* 2017;45(4):408–17.
13. British Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. The BACPR Standards and Core Components for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation 2017. 3rd ed. British Cardiovascular Society. 2017.
14. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):943–87.
15. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454–60.
16. Mahdavi Anari L, Ghanbari-Firoozabadi M, Ansari Z, Emami M, Vafaii Nasab M, Nemaiande M, et al. Effect of Cardiac Rehabilitation Program on Heart Rate Recovery in Coronary Heart Disease. *J Tehran Univ Hear Cent.* 2015;10(4):176–81.
17. Vanderlei LCM, Lopes PP, Tarumoto MH, Ramos EMC, Ramos D, Camargo Filho JCS. Analysis of signs and symptoms in ambulatorial programs of physical exercises for cardiac patients. *Arq Ciênc Saúde.* 2006;13(2):69–74.

18. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S, Functional Evaluation and Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of Cardiology C. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2329–34.
19. Unverdorben M, Unverdorben S, Edel K, Degenhardt R, Brusis OA, Vallbracht C. Risk predictors and frequency of cardiovascular symptoms occurring during cardiac rehabilitation programs in phase III-WHO. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(6):383–8.
20. Kim C, Moon CJ, Lim MH. Safety of monitoring exercise for early hospital-based cardiac rehabilitation. *Ann Rehabil Med.* 2012;36(2):262–7.
21. Kim C, Kim C-H, Jee H, Lim Y-J, Kim Y-J. Effects of Exercise Type on Hemodynamic Responses and Cardiac Events in ACS Patients. *J Phys Ther Sci.* 2014;26(4):609–14.
22. Cheng X, Su H. Effects of climatic temperature stress on cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):164–7.
23. Hong Y, Kim H, Oh S, Lim Y, Kim S, Yoon H, et al. Association of cold ambient temperature and cardiovascular markers. *Sci Total Environ.* 2012;435–436:74–9.
24. Schnohr P, Marott JL, Jensen JS, Jensen GB. Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(1):73–80.
25. Passaro LC. Resposta cardiovascular na prova de esforço: pressão arterial sistólica. *Rev Bras Med Esporte.* 1997;3(1):6–10.
26. Hossack KF, Hartwig R. Cardiac arrest associated with supervised cardiac rehabilitation. *J Card Rehabil.* 1982;2(5):402–8.

27. Dahlöf B. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *Am J Cardiol.* 2010;105(1 Suppl):3A-9A.
28. Takahashi C, Ribeiro F, Vanzella LM, Lima IM, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD, et al. Are signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation correlated with heart rate variability? An observational longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(10):853–9.
29. Vatner SF, Pagani M. Cardiovascular adjustments to exercise: hemodynamics and mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis.* 1976;19(2):91–108.
30. Heinonen I, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, Duncker DJ, Nuutila P, Knuuti J. Organ-specific physiological responses to acute physical exercise and long-term training in humans. *Physiol.* 2014;29(6):421–36.
31. Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12(1):69–78.
32. Nortamo S, Ukkola O, Kiviniemi A, Tulppo M, Huikuri H, Perkiömäki JS. Impaired cardiac autonomic regulation and long-term risk of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):334–40.
33. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205–17.
34. Li Y, Wang J, Li X, Jing W, Omorodion I, Liu L. Association Between Heart Rate Variability and Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2021;27(17):2056–67.
35. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-

- Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45–56.
36. Vanzella LM, Bernardo AFB, Carvalho TD, Vanderlei FM, Silva AKF, Vanderlei LCM. Complexity of autonomic nervous system function in individuals with COPD. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):24–30.
 37. Takahashi ACM, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):229–35.
 38. Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, et al. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:59.
 39. Melillo P, Izzo R, Orrico A, Scala P, Attanasio M, Mirra M, et al. Automatic prediction of cardiovascular and cerebrovascular events using heart rate variability analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118504.
 40. Ebrahimzadeh E, Fayaz F, Ahmadi F, Dolatabad MR. Linear and nonlinear analyses for detection of sudden cardiac death (SCD) using ECG and HRV signals. *Trends Res*. 2018;1(1):1–2.
 41. Mazzuco A, Medeiros WM, Souza AS de, Alencar MCN, Neder JA, Borghi-Silva A. Are heart rate dynamics in the transition from rest to submaximal exercise related to maximal cardiorespiratory responses in COPD? *Brazilian J Phys Ther*. 2017;21(4):251–8.
 42. Camarda SRA, Tebexreni AST, Páfaró CN, Sasai FB, Tambeira VL, Juliano Y, et al. Comparison of maximal heart rate using the prediction equations proposed by Karvonen and Tanaka. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):311–4.
 43. Rassi S, Barretto CAP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Survival and prognostic factors in systolic heart failure with recent symptom onset. *Arq Bras*

- Cardiol. 2005;84(4):309–13.
44. Alla F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J*. 2000;139(5):895–904.
 45. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart Rate Variability From 24-Hour Electrocardiography and the 2-Year Risk for Sudden Death. *Circulation*. 1993;88:180–5.
 46. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and hypertension. *Med Sci Sport Exerc*. 2004;36(3):533–53.
 47. Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ*. 1990;301:362–5.
 48. Weiss N. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med*. 1972;287(13):631–3.
 49. Bobbio A, Chetta A, Carbognani P, Internullo E, Verduri A, Sansebastiano G, et al. Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2005;28(5):754–8.
 50. Morsch KT, Leguisamo CP, Camargo MD, Coronel CC, Mattos W, Ortiz LDN, et al. Ventilatory profile of patients undergoing CABG surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):180–7.
 51. Trindade AM, Sousa TLF, Albuquerque ALP. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão RJ*. 2015;24(1):3–7.
 52. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, et al. Inspiratory

- Muscle Weakness is Associated with Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. *J Card Fail.* 2016;22(1):38–47.
53. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151:242–50.
54. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):161–71.
55. Huikuri H. V, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153–9.
56. Heffernan KS, Maron MS, Patvardhan EA, Karas RH, Kuvin JT; Vascular Function Study Group. Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):600–3.
57. Simões RP, Bonjorno Jr JC, Beltrame T, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Brazilian J Phys Ther.* 2013;17(1):69–76.