

**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?

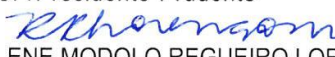
**AUTORA:** CAROLINA TAKAHASHI

**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)

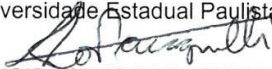
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Presidente Prudente

  
Profa. Dra. ROSELENE MODOLO 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, VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/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 FEV<sub>1</sub>/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, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/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 FEV<sub>1</sub>/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, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/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 FEV<sub>1</sub>/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, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/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 FEV<sub>1</sub>/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

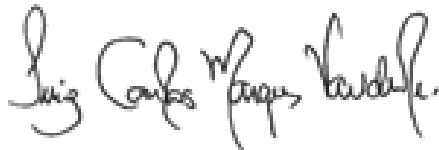
- Referências das fontes utilizadas na redação da introdução, cujo formato está de acordo com o recomendado pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos (ICMJE – *Internacional Committe of Medical Journal Editours*).



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 mundo<sup>1</sup> e representam uma redução na expectativa de vida em aproximadamente 5,24 anos<sup>2</sup>. Essas doenças geram grande impacto na economia dos países<sup>1,3</sup>, 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 aposentadorias<sup>4</sup>.

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 depressão<sup>5</sup>, até aspectos físicos, que levam a diminuições na qualidade de vida<sup>6</sup>, no nível de atividade física e na capacidade funcional<sup>7</sup>.

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<sup>8,9</sup>. Sua prática regular se equivale aos efeitos das intervenções medicamentosas, quando se considera à redução da mortalidade de indivíduos com DCV<sup>10</sup>.

Em função dos benefícios que o exercício físico é capaz de promover tanto aos indivíduos saudáveis<sup>11</sup> quanto aos com doenças crônicas não transmissíveis<sup>12</sup>, 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 indivíduos<sup>13</sup>.

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,<sup>13</sup> a reabilitação cardiovascular é reconhecida como sendo classe I de recomendação e nível de evidência A para o tratamento de várias DCV<sup>14</sup>.

PRC promovem diversos efeitos benéficos em indivíduos com DCV<sup>15,16</sup>, porém a prática de exercícios físicos em um PRC está associada com o risco de aparecimento de sinais e sintomas<sup>17-21</sup> e fatores como temperatura<sup>22,23</sup>, carga de exercício<sup>24</sup>, parada súbita do esforço<sup>25</sup> e características clínicas inerentes do paciente<sup>19,26</sup> 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<sup>17,21</sup>.

Vanderlei et al.<sup>17</sup> 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 observadas<sup>17</sup>.

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 PRC<sup>27</sup>.

Entendemos que a identificação precoce e adequada de sinais e sintomas como os relatados por Vanderlei et al.<sup>17</sup>, 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.<sup>28</sup> 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<sup>29,30</sup>, 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)<sup>29</sup>.

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<sup>31,32</sup> ou atletas<sup>33</sup>.

A dinâmica da FC pode ser avaliada por métodos lineares e não lineares<sup>33</sup>. Os métodos lineares apresentam correlações com o surgimento e agravamento de doenças no indivíduo<sup>36,37</sup>, 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 si<sup>38</sup>. Acredita-se que estes podem fornecer resultados mais estáveis, além de revelar anormalidades que de outra forma estariam ocultas<sup>39</sup>.

Além do estudo de Takahashi et al.<sup>28</sup> 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 cardíaco<sup>40</sup> e eventos cerebrovascular<sup>41</sup>, 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 súbita<sup>42</sup> e índices obtidos em repouso podem ser correlacionadas com respostas específicas do indivíduo quando este realiza exercício físico<sup>43</sup>.

Além da utilização da modulação autonômica cardíaca para monitorização de eventos cardiovasculares, parâmetros cardiorrespiratórios são também amplamente utilizadas com esse propósito<sup>44-46</sup>. A FC é apontada como um método de prognóstico, já que a sua elevação em repouso está associada com aumento da mortalidade<sup>45,46</sup>. 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 síncope<sup>47</sup>.

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 cerebrais<sup>48</sup>. 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 desmaios<sup>49</sup>, além de visão turva e dores de cabeça<sup>50</sup>.

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<sup>51,52</sup>, fornecer prognóstico de doenças respiratórias e permitir a avaliação de limitações frente ao esforço<sup>53</sup>. Além disso, reduções nos valores de força muscular inspiratória estão associados com uma maior intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>54</sup>, podendo ocasionar o surgimento de limitações para a prática de atividade física<sup>55</sup>.

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 muscular<sup>56</sup>.

Apesar dos índices lineares da VFC, obtidos nos domínios do tempo e frequência, se correlacionarem com a ocorrência de sinais e/ou sintomas<sup>28</sup> e serem utilizados como marcadores do risco cardiovascular<sup>57</sup> e variáveis cardiorrespiratórias, como pressão arterial<sup>58</sup> e frequência cardíaca<sup>59</sup>, 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, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/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.

## *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**

Carolina Takahashi<sup>1</sup> MSc, Felipe Ribeiro<sup>1</sup> MSc, Laís Manata Vanzella<sup>1,3</sup> PhD, Natacha de Lima Gervazoni<sup>1</sup> PT, Isabelle Maina Lima<sup>1</sup> MSc, Mayara Moura Alves da Cruz<sup>1</sup> PhD, Mariane Senna da Silva<sup>1</sup> PT, Mateus de Oliveira Santos<sup>1</sup> PT, Diego Giulliano Destro Christófar<sup>2</sup> PhD, Franciele Marques Vanderlei<sup>1</sup> PhD, Luiz Carlos Marques Vanderlei<sup>1</sup> PhD

- <sup>1.</sup> São Paulo State University (UNESP), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil – Physiotherapy Department.
- <sup>2.</sup> São Paulo State University (UNESP), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil – Physical Education Department.

Category: Original Article

The study was prospectively register at ClinicalTrials.gov (NCT03446742)

Financial Support: Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) (Grant nº 2017/20657-5; 2018/03208-5).

**Corresponding author**

Carolina Takahashi

e-mail: [carte.takahashi@gmail.com](mailto:carte.takahashi@gmail.com) | Tel. +55 18 32295819

St Roberto Simonsen, 305, Educational Center, Physiotherapy Department - São Paulo State University, School of Sciences and Technologies, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil, 19060-900.

All authors have contributed significantly and all authors have read and agreed with the submission of the manuscript.

## ABSTRACT

**Aims:** To compare resting cardiorespiratory answer between the patients in a cardiovascular rehabilitation program (CRP) with different patterns of signs/symptoms incidence and correlate the measured cardiorespiratory variables at rest with the occurrence of signs/symptoms. **Material and methods:** Were rated 70 patients, with a clinical diagnosis of coronary insufficiency, other heart diseases or risk factors. Which had their rest cardiorespiratory variables measured (heart rate, blood pressure, O<sub>2</sub> saturation, respiratory rate, respiratory muscle strength and lung function) and were followed up over 24 sessions of a CRP to the identification of signs/symptoms. To compare the cardiorespiratory variables, the patients were grouped in: G1 (up to 2 signs/symptoms; n=24; 62,12±12,41 years) and G2 ( $\geq 3$  signs/symptoms; n=46; 67,52±10,50 years) and analyzed by ANCOVA. Pearson's or Spearman's correlations tests were applied. **Results:** 508 signs/symptoms occurred, the most recurrent being arrhythmias and muscle pain, the stage of aerobic resistance was the period of greatest occurrence of the events. Lower values of diastolic blood pressure, FVC, and FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred) were obtained to G2 compared to G1, with a "medium" size effect. Negative correlations were observed between the number of signs/symptoms with FVC, FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred), FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1), and positive correlation with heart rate. **Conclusion:** Patients with more signs/symptoms had worse values of cardiorespiratory variables, also the variables FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) and heart rate showed better conditions to predict the possibility of signs/symptoms to occurs during a CRP.

**Keywords:** Cardiac Rehabilitation; Heart Rate; Respiratory Muscles; Signs and Symptoms; Spirometry.

**Translational Perspective:** We suggest that patients with lower values of cardiorespiratory variables tend to present higher occurrence of signs and symptoms, especially for lower values in FVC, FEV<sub>1</sub>, and FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) at rest. Also, for patients with higher values of resting HR, the greater are the chance of signs/symptoms occurring during cardiovascular rehabilitation programs.

## INTRODUCTION

Cardiovascular rehabilitation programs (CRP) are essential for the treatment of several cardiac diseases since these programs promote several benefits on body systems and improve the life's quality of their patients through the development of physical and educational activities<sup>1,2</sup>. The main tool used to promote these benefits is the practice of systematic and controlled exercises, however, the rise on the body's metabolic demand induced by the practice of physical exercises predispose the individual to the risk of occurrence of signs and symptoms<sup>3-5</sup>.

While some of these signs and symptoms can be initially considered of low clinical complexity, like as abnormal blood pressure response, syncope, and arrhythmias, the literature expose that they can be predictors of higher complex situations<sup>6</sup>. Therefore, a wide range of signs and symptoms are related to potentially more dangerous situations such as low cardiac output which lead to risk life situations like sudden cardiac death<sup>7</sup>.

Thereby, monitoring these patients closely during physical effort is essential for the development of safe practice in the CRP. Cardiorespiratory variables are widely used for the evaluation and monitoring of patients<sup>2,8</sup>, they also are related to cardiovascular prognosis<sup>5,9-12</sup>.

Cardiorespiratory variables obtained during rest such as heart rate (HR), blood pressure (BP) and pulmonary function measures can be used to estimate the functioning of the cardiorespiratory system<sup>13-15</sup>. Higher HR and BP values are associated with groups with a higher risk of developing cardiovascular diseases or events<sup>5,9</sup>, while for respiratory variables such as muscle strength and forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), low values indicate patients who have higher risk levels<sup>10-12</sup>.

Thus, we believe that changes in these variables can influence directly the occurrence of signs and symptoms. Since that several of them occur when the organism suffers changes in their metabolic demand, bringing up decompensations in the cardiovascular and respiratory physiologic answer<sup>3-5</sup>.

In this context, assessing whether cardiorespiratory variables obtained at rest may be correlated with the occurrence of signs/symptoms in CRP becomes relevant. This brings the possibility of early detection in situations of lower risk to the patient and prevents them from evolving into a worse and more complex clinical condition. Being able to do that will help the therapists to ensure greater safety and efficacy for CRP practice.

We hypothesize that individuals with a higher occurrence of signs and symptoms have worse cardiorespiratory variables. In addition, such variables can present correlations with the occurrence of signs and symptoms.

Therefore, these study aims are to compare the cardiorespiratory answer between the patients with different patterns of signs/symptoms incidence and correlate the measured cardiorespiratory variables at rest with the occurrence of signs/symptoms.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Casuistic**

This is a prospective follow-up cohort study, which analyzed patients with diagnosed cardiovascular disease or with risk factors, regardless of gender, who participate in a CRP for at least 3 months. For the calculation of the sample size, an expected correlation of  $r=0.40$  was considered, the alpha error of 5%, and power of 80%, which indicated the need of at least 48 patients in the study.

Patients who did not attend all stages of initial data collection or who abandoned the program before completing 24 rehabilitation sessions and those who did not meet the criteria for spirometry (three acceptable curves, two of which being reproducible and not exceeding the maximum extrapolated volume of 150mL) were excluded from the study.

The patients were previously informed about the aims and procedures of this study and, after agreeing, signed the Free and Informed Consent Form. All procedures were approved by the Institution's Research Ethics Committee (CAAE: 66222017.6.0000.5402) and agreed with the Declaration of Helsinki ethical principles.

### **Experimental drawel**

Initially, all patients had their medical records analyzed, from which data were extracted to characterize the population and, subsequently, they performed assessments to determine their cardiorespiratory variables at rest. Thereafter, the patients were followed for a period of 24 sessions (approximately two months) during the CRP routine to assess signs/symptoms.

The full protocol of this study is registered at *ClinicalTrials* platform, identified by the record NCT03446742.

### **Volunteer's characterization**

Following the steps previously published by Takahashi et al (2020)<sup>16</sup>, the following information was obtained: age, sex, main clinical diagnosis, time of participation in the CRP, risk factors, comorbidities, and medications in use.

The main clinical diagnosis was used to classify the patients into 3 subgroups: CHD – patients diagnosed with coronary heart disease; Prevention – patients with risk factors for the development of cardiovascular disease; Others CVD – patients diagnosed

with another cardiovascular disease (valvopathy, atrial fibrillation, congestive heart failure, constrictive pericarditis, congenital heart disease, and arrhythmias).

The height was measured in orthostatic position using a stadiometer (Sanny, ES 2020, Brazil) and body mass on a digital scale (Balmak, Premium Bk – 200Fa, Brazil). Afterward, the body mass index (BMI) was calculated.

### **Blood Pressure (BP) and Heart Rate (HR)**

The BP check was performed indirectly, using a stethoscope (Littmann - Master Cardiology 2161, USA) and an aneroid sphygmomanometer (Welch Allyn - Durashock DS44, USA) positioned on the patient's left upper limb. The BP measurement was performed at 3 different moments and the considered value was the average between these measurements<sup>16</sup>.

HR was measured using the Polar® V800<sup>17</sup> heart rate monitor (Polar Electro OY, Finland) and calculated by averaging the values obtained from the 5th to the 20th minute of HR captured beat-by-beat by the instrument. In cases where this capture was not possible, such as in the presence of atrial fibrillation or pacemaker, the HR value was obtained by the oximeter (Rossmax Innotek Corp. - SB220, Taiwan).

### **Oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) and Respiratory rate**

The SatO<sub>2</sub> monitoring was performed using a pulse oximeter (Rossmax Innotek Corp. - SB220, Taiwan), which was attached to the right index finger of each volunteer. The respiratory rate was measured individually by checking the number of breathing cycles performed by the patient during one minute<sup>18</sup>.

### **Maximum Expiratory Pressure (MEP) and Maximum Inspiratory Pressure (MIP)**

MEP and MIP values were obtained by an analog manovacuometer (Murenas, 71001WTB CL1.6, Brazil), calibrated in cmH<sub>2</sub>O. The device was connected to a plastic

trachea and its end was attached to a rigid mouthpiece. Acceptable maneuvers were those in which there were no air leaks and with sustained pressure for at least 1 second. The test was accepted when the volunteer completed three acceptable measures, and the last value obtained could not be higher than the others<sup>19</sup>.

### **Spirometric variables**

Spirometric variables were measured using a portable spirometer (MIR – Medical International Research, Spirobank II Advanced, Italy) the patient was settled in a quiet environment, with the back and feet supported and using a nose clip. The execution of the maneuvers, as well as the evaluation of the criteria and acceptance and reproducibility of the acquired spirometric curves followed the recommendations of the II Brazilian Consensus on Spirometry<sup>20</sup>.

From the volume-time curve, the peak expiratory flow (PEF), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC) and the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were obtained through the software MIR winspiroPro version 7.5.2. The variables were expressed from the curve with better values (Pre#1) and the percentage achieved from the predicted value (%Pred).

### **Cardiovascular Rehabilitation Protocol**

The applied CRP was performed three times a week on alternate days, lasting approximately 60 minutes, in an environment with a controlled temperature between 21 to 24° C and was composed of the following stages: initial rest (stage 1; 5 minutes), warm-up stage (stage 2; 15 minutes), aerobic resistance stage (stage 3; 30 minutes) and relaxation stage (stage 4; 10 minutes). Additional information about the CRP protocol is available in the complete protocol of this study<sup>21</sup>.

Patients performed individualized aerobic protocols, according to their HR reserve values, defined by the Karvonen formula<sup>22</sup> and the most appropriate training ranges for each patient, following these criteria: 40 to 70% of the HR reserve for patients with diagnosed cardiovascular, pulmonary, and metabolic diseases; 60 to 80% of the HR reserve for patients with only risk factors<sup>23</sup>.

### **Signs and symptoms identification**

The signs/symptoms analyzed were those identified in the literature as the most frequent during the performance of CRP<sup>3</sup>, where the symptoms: fatigue (unpleasant physical sensation, described as general tiredness), muscle pain (sensation of discomfort in the skeletal muscles) in peripheral limbs (through a Likert scale of 1-5), stable angina, dizziness, cramps, and nausea were evaluated through a checklist at the end of each stage of the session; and the signs observed through the whole session were: change in pulse frequency (evaluated per arterial peripheral palpation), abnormal increases in systolic and/or diastolic pressure during exercise ( $>200/120$  mmHg)<sup>24</sup>, tachypnea (above 20 breaths per minute, during the resting/recovery period)<sup>25</sup>, and pallor.

The monitoring of signs/symptoms was carried out over 24 sessions by trained professionals. In the aim to evaluate the occurrence, the sign or symptom was counted per session, regardless of the number of times the same sign or symptom occurred. So, during one session, he was counted only once.

To compare cardiorespiratory variables and physical characteristics, patients were divided into two groups: G1 (the group without signs and symptoms or with up to 2 signs or symptoms – except for severe symptoms, such as angina which is highly associated with future cardiac events<sup>26</sup>) and G2 (the group with presence of  $\geq 3$  signs or symptoms). This allocation was chosen because we observed that one or two signs/symptoms sporadic and unimportant (like muscle cramps) could occur over the

almost two months of follow-up, and that only the occurrence more insistent of signs/symptoms (above 3 times, regardless of type) or those considered clinically most important, like angina, could be relevant to the patient.

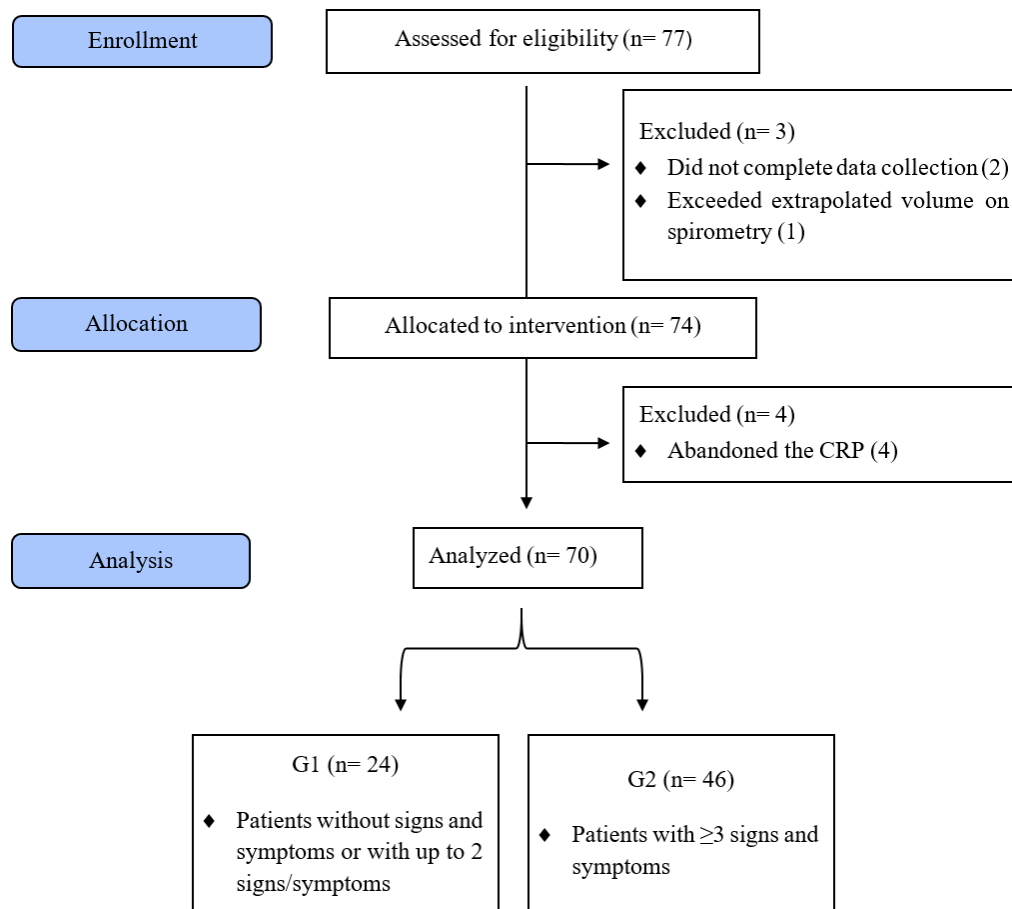
### **Statistical analysis**

The normality of the data was verified by the Shapiro-Wilk test. The means of the groups were compared using the Student's t-test for unpaired data or the Mann-Whitney test. Chi-square or Fisher's exact test was used for categorical data. ANCOVA was performed to adjust the variables for possible confounding factors (gender, age, BMI, use of drugs to control BP or HR, and the presence of arterial hypertension or diabetes mellitus). In addition, the effect size measures were obtained using the partial eta-squared (small effect for values  $\leq 0.05$ , medium effect for 0.06 to 0.13, and large effect for  $\geq 0.14$ ).

The relationship between the occurrence of signs and symptoms and the values of cardiorespiratory variables was analyzed using Pearson's correlation when normality was proven or by Spearman's correlation when wasn't. Afterward, linear regression was applied to the data. All results were discussed at the 5% level of significance. Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences – 25.0 version (SPSS Inc., Chicago, USA).

## **RESULTS**

70 patients were selected for final analysis (31 women;  $64.84 \pm 12.76$  years). They were subdivided into two groups, G1 and G2, based on the absence/presence of signs/symptoms to compare physical characteristics and cardiorespiratory variables. The patient's allocation flowchart can be seen below (Figure 1).



**Figure 1.** Allocation flowchart of patients

The physical and clinical characteristics of the patients are exposed in Table 1. Where we can observe statistically significant differences, with lower values for G1 compared to G2, for: BMI, time of participation in the CRP, use of block calcium channels drugs, presence of cardiac disorders, and other disorders.

**Table 1.** Clinical and physical characteristics of the analyzed patients (n = 70)

| Variable                   | G1 (n=24)                             | G2 (n=46)                              | p-value       |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Age (years)                | 62.12 ± 12.41<br>63.5 (57.25 – 69.75) | 67.52 ± 10.50<br>68 (62.75 – 77.00)    | 0.067         |
| Sex [% (n)]                | 45.8 (11) women                       | 43.5 (20) women                        | 0.852         |
| Weight (kg)                | 74.73 ± 12.57<br>73.7 (65.50 – 85.57) | 78.01 ± 15.16<br>75.65 (66.55 – 86.97) | 0.367         |
| Height (m)                 | 1.65 ± 0.09<br>1.68 (1.59 – 1.73)     | 1.62 ± 0.08<br>1.64 (1.55 – 1.71)      | 0.189         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 27.1 ± 3.46<br>26.87 (24.97 – 29.66)  | 29.29 ± 4.31<br>28.8 (26.04 – 31.66)   | <b>0.035*</b> |
| CRP time (years)           | 3.87 ± 4.57<br>1 (0.25 – 7.00)        | 8 ± 6.46<br>9 (1.00 – 13.25)           | <b>0.017*</b> |
| Clinical Diagnosis [% (n)] |                                       |                                        |               |
| CHD                        | 58.33 (14)                            | 65.22 (30)                             | 0.610         |
| Prevention                 | 20.83 (5)                             | 17.4 (8)                               | 0.753         |
| Others CVD                 | 20.83 (5)                             | 17.4 (8)                               | 0.753         |
| Risk factors [% (n)]       |                                       |                                        |               |
| Arterial Hypertension      | 79.16 (19)                            | 86.95 (40)                             | 0.493         |
| Family History             | 75 (18)                               | 76.09 (35)                             | 1             |
| Hypercholesterolemia       | 54.16 (13)                            | 69.56 (32)                             | 0.293         |
| Diabetes <i>Mellitus</i>   | 41.66 (10)                            | 41.30 (19)                             | 1             |
| Hypertriglyceridemia       | 25 (6)                                | 39.13 (18)                             | 0.295         |
| Smoking                    | 0 (0)                                 | 10.87 (5)                              | 0.157         |
| Alcoholism                 | 4.16 (1)                              | 2.17 (1)                               | 1             |

(Continuation)

## Comorbidities [% (n)]

|                        |           |            |               |
|------------------------|-----------|------------|---------------|
| Orthopedic Disorders   | 29.16 (8) | 39.13 (17) | 0.444         |
| Cardiac Disorders      | 4.16 (1)  | 32.61 (15) | <b>0.007*</b> |
| Neurological Disorders | 12.5 (3)  | 13.04 (6)  | 1             |
| Metabolic Disorders    | 8.33 (2)  | 10.87 (5)  | 1             |
| Respiratory Disorders  | 0 (0)     | 8.69 (4)   | 0.291         |
| Other Disorders        | 12.5 (3)  | 36.96 (17) | <b>0.050*</b> |

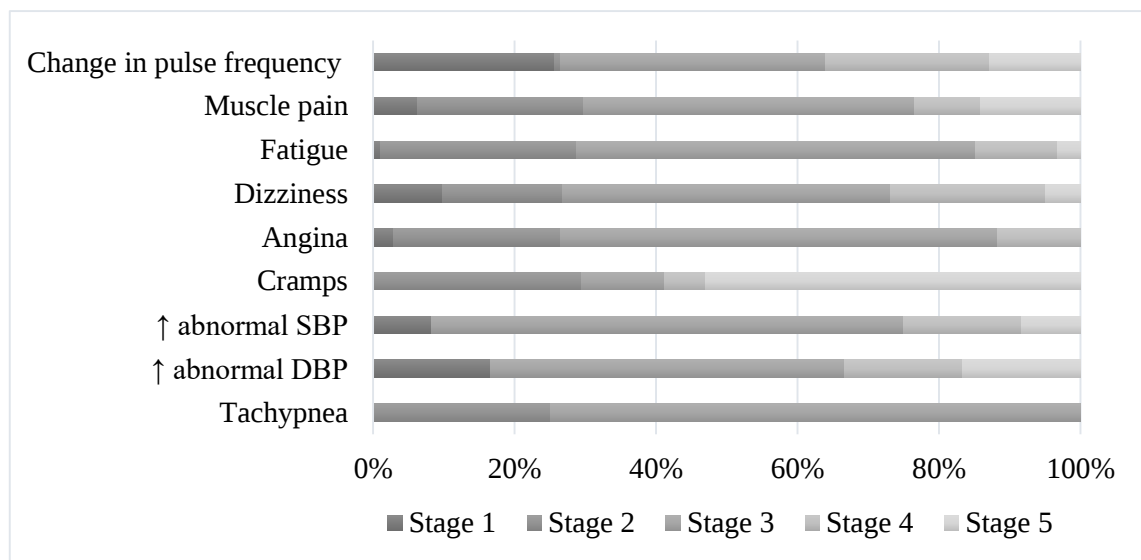
## Medicines used [% (n)]

|                         |            |            |               |
|-------------------------|------------|------------|---------------|
| Statin inhibitor        | 62.5 (15)  | 73.91 (34) | 0.412         |
| Beta-blocker            | 66.66 (16) | 69.56 (32) | 0.794         |
| Platelet antiaggregant  | 58.33 (14) | 80.43 (37) | 0.087         |
| ACE inhibitor           | 50 (12)    | 65.22 (30) | 0.304         |
| Hypoglycemic            | 33.33 (8)  | 23.91 (11) | 0.412         |
| Diuretic                | 29.16 (7)  | 19.56 (9)  | 0.383         |
| Vasodilators            | 16.66 (4)  | 23.91 (11) | 0.554         |
| Calcium channel blocker | 8.33 (2)   | 32.61 (15) | <b>0.038*</b> |
| Antiarrhythmic          | 8.33 (2)   | 10.87 (5)  | 1             |
| Anti-ischemic           | 8.33 (2)   | 2.17 (1)   | 0.269         |
| Digitalis               | 4.16 (1)   | 13.04 (6)  | 0.409         |
| Aldosterone antagonist  | 0 (0)      | 4.35 (2)   | 0.543         |

Data presented as the mean  $\pm$  standard deviation, followed by median (25th – 75th percentiles) or in percentage (absolute number) and p-values. Subtitle: \* =  $p < 0.05$ . G1 = Group without signs and symptoms or with up to 2 signs/symptoms; G2 = Group with  $\geq 3$  signs and symptoms; n = number of patients; kg = kilogram; m = meters; BMI = body mass index; CRP = cardiovascular rehabilitation program; CHD = coronary heart disease; CVD = cardiovascular disease; ACE = angiotensin II converting enzyme.

During the study, 1,680 hours of work were analyzed and 508 signs/symptoms (signs – 262; symptoms – 246) were identified, thus equivalent to an occurrence of 1 sign or symptom every 3.31 hours of work. Was registered 242 – change in pulse frequency (47.64%); 102 – muscle pain (20.08%, mostly being classified as mild: likert 1 [79.4%]); 78 – fatigue (15.35%); 32 – dizziness (6.30%); 27 – stable angina (5.31%); 11 – abnormal increase in SBP (2.16%); 7 – cramp (1.38%); 5 – abnormal increase in DBP (0.98%); 4 – tachypnea (0.79%). There was no register of pallor, nausea, or serious adverse events, such as cardiorespiratory arrest or sudden death.

Stage 3 (aerobic resistance stage) presented 43% of all signs/symptoms during the analyzed period, followed by stage 4 with 18%, stage 1 with 16%, and the stage 2 was the one that registered the lowest percentage of signs/symptoms with 11%. Stage 5 registered 12% of the signs/symptoms, this stage represented those signs/symptoms that manifested throughout the whole CRP's session. Figure 2 shows the distribution of signs and symptoms according to the stage of the CRP in which it appeared.



**Figure 2.** Distribution of Signs/Symptoms by stages of the CRP session

We observed that among the most prevalent signs/symptoms, which were arrhythmias, muscle pain, and fatigue, all occurred predominantly during stage 3 (stage of aerobic resistance).

Table 2 shows the values of the cardiorespiratory variables obtained at rest. Lower values for DBP, FVC (Pre#1 and %Pred), and FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred) were obtained for G2 compared to G1 ( $p < 0.05$ ), with “medium” effect size for all.

G1 presented patients classified in spirometry with normal results ( $n = 21$ ) and with medium or moderate restriction ( $n = 3$ ), whereas in G2 the patients obtained normal classification ( $n = 30$ ), medium or moderate restriction ( $n = 13$ ), obstruction ( $n = 1$ ), obstruction with possible restriction ( $n = 1$ ) and severe obstruction ( $n = 1$ ).

When linear regression was applied (Table 3), significant negative correlations were observed between the number of signs/symptoms with FVC (Pre#1 and %Pred), FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred), and FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) and positive correlation between the number of signs/symptoms and HR ( $p < 0.05$ ).

**Table 2.** Comparison of cardiorespiratory variables adjusted for sex, age, body mass index, presence of drugs to control blood pressure and the presence of hypertension and diabetes *mellitus* (n=70)

|                                 | G1 (n=24)     | G2 (n=46)     |       |               |             |             |
|---------------------------------|---------------|---------------|-------|---------------|-------------|-------------|
| Variable                        | Mean (SE)     | Mean (SE)     | F     | p-value       | Eta squared | Effect size |
| HR (bpm)                        | 66.86 (2.38)  | 70.00 (1.68)  | 1.089 | 0.301         | 0.017       | Small       |
| SBP (mmHg)                      | 118.57 (2.27) | 115.82 (1.60) | 0.923 | 0.340         | 0.014       | Small       |
| DBP (mmHg)                      | 74.01 (1.20)  | 69.57 (0.85)  | 8.460 | <b>0.005*</b> | 0.118       | Medium      |
| SatO2 (%)                       | 95.53 (0.39)  | 96.27 (0.28)  | 2.187 | 0.144         | 0.034       | Small       |
| RR (breaths/minute)             | 19.31 (0.99)  | 17.99 (0.70)  | 1.097 | 0.299         | 0.017       | Small       |
| FVC Pre#1 (l)                   | 3.33 (0.10)   | 2.95 (0.07)   | 8.366 | <b>0.005*</b> | 0.117       | Medium      |
| FVC %Pred (l)                   | 93.34 (2.45)  | 85.97 (1.73)  | 5.654 | <b>0.020*</b> | 0.082       | Medium      |
| FEV <sub>1</sub> Pre#1 (l)      | 2.66 (0.10)   | 2.30 (0.07)   | 7.824 | <b>0.007*</b> | 0.110       | Medium      |
| FEV <sub>1</sub> %Pred (l)      | 102.96 (4.00) | 91.24 (2.83)  | 5.386 | <b>0.024*</b> | 0.079       | Medium      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC Pre#1 (%) | 80.32 (1.27)  | 78.11 (0.90)  | 1.880 | 0.175         | 0.029       | Small       |
| FEV <sub>1</sub> /FVC %Pred (%) | 102.86 (1.70) | 99.20 (1.20)  | 2.895 | 0.094         | 0.044       | Small       |
| PEF Pre#1 (l/s)                 | 6.96 (0.42)   | 6.45 (0.30)   | 0.893 | 0.348         | 0.014       | Small       |
| PEF %Pred (l/s)                 | 81.88 (4.10)  | 77.06 (2.90)  | 0.866 | 0.356         | 0.014       | Small       |
| MIP (cmH <sub>2</sub> O)        | 58.03 (4.68)  | 52.54 (3.31)  | 0.860 | 0.357         | 0.013       | Small       |
| MEP (cmH <sub>2</sub> O)        | 63.02 (5.64)  | 61.35 (3.98)  | 0.055 | 0.815         | 0.001       | Small       |

Data presented as the mean (standard error). Subtitle: \* = p<0.05. G1 = Group without signs and symptoms or with up to 2 signs/symptoms; G2 = Group with ≥3 signs and symptoms; n = number of patients; HR = heart rate; bpm = beats per minute; SBP = systolic blood pressure; mmHg = millimeters of mercury; DBP = diastolic blood pressure; SatO2 = partial oxygen saturation; % = percentage; RR = respiratory rate; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; PEF = peak expiratory flow; Pre#1 = curve with better values; %Pred = predicted percentage; l = liters; l/s = liters per second; MIP = maximum inspiratory pressure; MEP = maximum expiratory pressure; cmH<sub>2</sub>O = centimeters of water.

**Table 3.** Correlation and linear regression between the number of signs and symptoms and cardiorespiratory variables

| Variable                        | r      | p-value       | $\beta$ | 95%CI          | p-value       |
|---------------------------------|--------|---------------|---------|----------------|---------------|
| HR (bpm)                        | 0.187  | 0.121         | 0.161   | 0.016; 0.306   | <b>0.030*</b> |
| SBP (mmHg)                      | 0.049  | 0.687         | 0.058   | -0.094; 0.210  | 0.448         |
| DBP (mmHg)                      | -0.161 | 0.183         | -0.097  | -0.371; 0.177  | 0.483         |
| SatO2 (%)                       | -0.040 | 0.740         | -0.086  | -0.989; 0.818  | 0.850         |
| RR (breaths/minute)             | -0.073 | 0.547         | -0.015  | -0.399; 0.368  | 0.937         |
| FVC Pre#1 (l)                   | -0.293 | <b>0.014*</b> | -3.087  | -5.265; -0.909 | <b>0.006*</b> |
| FVC %Pred (l)                   | -0.373 | <b>0.001*</b> | -0.192  | -0.306; -0.077 | <b>0.001*</b> |
| FEV <sub>1</sub> Pre#1 (l)      | -0.338 | <b>0.004*</b> | -3.931  | -6.425; -1.436 | <b>0.002*</b> |
| FEV <sub>1</sub> %Pred (l)      | -0.337 | <b>0.004*</b> | -0.108  | -0.185; -0.032 | <b>0.006*</b> |
| FEV <sub>1</sub> /FVC Pre#1 (%) | -0.195 | 0.105         | -0.303  | -0.569; -0.037 | <b>0.026*</b> |
| FEV <sub>1</sub> /FVC %Pred (%) | -0.131 | 0.278         | -0.195  | -0.411; 0.021  | 0.075         |
| PEF Pre#1 (l/s)                 | -0.091 | 0.451         | -0.454  | -1.241; 0.334  | 0.254         |
| PEF %Pred (l/s)                 | -0.203 | 0.092         | -0.081  | -0.164; 0.002  | 0.056         |
| MIP (cmH <sub>2</sub> O)        | -0.107 | 0.380         | -0.037  | -0.108; 0.033  | 0.298         |
| MEP (cmH <sub>2</sub> O)        | -0.009 | 0.940         | -0.014  | -0.068; 0.040  | 0.600         |

Subtitle: \* =  $p < 0.05$ . HR = heart rate; bpm = beats per minute; SBP = systolic blood pressure; mmHg = millimeters of mercury; DBP = diastolic blood pressure; SatO2 = partial oxygen saturation; % = percentage; RR = respiratory rate; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; PEF = peak expiratory flow; Pre#1 = curve with better values; %Pred = predicted percentage; l = liters; l/s = liters per second; MIP = maximum inspiratory pressure; MEP = maximum expiratory pressure; cmH<sub>2</sub>O = centimeters of water.

## DISCUSSION

In the present study, it was possible to establish significant negative correlations of some spirometric variables (FVC [Pre#1 and %Pred] and FEV<sub>1</sub> [Pre#1 and %Pred]) with the occurrence of signs/symptoms, where the strongest correlations occurring for FVC (%Pred) and FEV<sub>1</sub> (Pre#1). Still, the linear regression also showed positive and negative significance, for the values of HR and FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1), respectively. When the adjusted means of both groups are compared, the group with the highest incidence of signs/symptoms (G2) had lower values of all variables analyzed and had significance for the variables DBP, FVC (Pre#1 and %Pred), and FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred), however, there was the exception for HR and SatO<sub>2</sub>, which showed higher values.

The results indicate that patients with worse conditions in terms of cardiorespiratory parameters tend to present a higher occurrence of signs and symptoms during CRP. Being linked mainly to the decline of the lung function component. Thus, patients who have lower lung function, higher resting HR or who have blood pressure values below the normal range can be considered as individuals at greater risk during CRP and need more attention during clinical practice.

The comparison between the group with a maximum of 2 signs/symptoms (G1) and that with 3 or more signs/symptoms (G2) did not show significant differences for most of the anthropometric variables, with the exception of BMI and the time participation in the CRP, that were significantly lower for G1. Regarding the presence of risk factors and comorbidities, considering the total values, G1 showed a lower prevalence for all factors when compared to G2. As for medication, only the use of anti-ischemic drugs was more prevalent in G1, and only the use of calcium channel blockers showed a significant difference, being more prevalent in G2 ( $p < 0.05$ ).

Corroborating with the literature, the present study points out that the signs/symptoms are recurrent during the performance of CRP and that the arrhythmias

and muscle disorders (muscle pain and fatigue) are the ones with the greatest recurrence during effort<sup>3,16</sup>, and that serious events, such as cardiorespiratory arrest or acute myocardial infarction, occur to a lesser extent in CRP<sup>27</sup>, with no occurrence in this study, and we believe that this happened due to the safety components related to monitoring and risk stratification provided in these environments.

Stage 3 (aerobic resistance stage) was the one with the highest occurrence of signs/symptoms, totaling 43% of the occurrences. This is the stage with the highest intensity of physical effort of the entire protocol, so there is a greater sympathetic stimulation for the organism in order to meet the increased metabolic demand of the tissues, which are in full activity during physical effort<sup>28,29</sup>. That fact, at least in part, justifies the increase in signs/symptoms, as described in several studies<sup>30-32</sup>.

The comparison between the groups showed that HR and SatO<sub>2</sub> were higher in G2 compared to G1, but without significance. However, even this small difference found, especially in relation to HR, may suggest a worse cardiac condition in G2 patients, as had already been exposed by several studies, higher HR values can be correlated with worse prognosis and greater chance of complications<sup>33-36</sup>.

For all other cardiac and respiratory variables, G1 showed higher values than G2, with significance for DBP, FVC (Pre#1 and %Pred), and FEV<sub>1</sub> (Pre#1 and %Pred). Patients in G2 are older, have higher BMI, and have been in the CRP for a longer time, in addition to having more signs/symptoms. These characteristics may be related to reduced cardiorespiratory variables, due to the worse physical and clinical condition of G2 patients.

The HR showed a positive correlation with the occurrence of signs/symptoms, and for each sign/symptom that was identified, there was an increase of 0.161 in the volunteer's HR value. This positive correlation suggests that patients with higher resting

HR values have a higher risk of showing signs/symptoms during physical effort. Several studies have already reported that a higher resting HR is a relevant risk predictor<sup>33,35,37</sup>.

The SBP and DBP values did not show significant correlations with the occurrence of signs/symptoms, however, it is worth noting that even though there is a difference between groups for DBP, both of them presented mean values within the normal range (<120/80) defined by the *Guideline da American Heart Association*<sup>38</sup>.

Regarding respiratory variables, FVC, FEV<sub>1</sub>, and FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) showed significant negative correlations with the occurrence of signs/symptoms, indicating that the lower the value of these variables, the greater the occurrence of signs and symptoms during the CRP sessions. Previous studies indicate that the reduction in pulmonary function values is associated with a higher cardiovascular risk, either for events or for the occurrence of mortality<sup>39,40</sup>, thus, the results found here corroborate with the literature.

When comparing the classifications obtained by spirometry, it was possible to identify that the patients allocated in G1 had predominantly normal results, with only 3 patients classified with a moderate restriction. In G2, there was a higher prevalence of patients classified as having some type of restriction or obstruction (16 patients). This fact may also have influenced the results obtained, since the presence of a greater disturbance in lung function may have been associated with a worse clinical condition of the patient.

The respiratory variables were those with the highest  $\beta$  values, indicating that they are the ones that best indicate the occurrence of signs/symptoms. Other studies also point out that FVC and FEV<sub>1</sub> are the most sensitive variables and, consequently, the most used in determining the risk of patients with different pathologies<sup>41-43</sup>.

Contrary to what was expected, the variables related to respiratory muscle strength did not show any difference between the groups and had no correlation with the signs/symptoms. The analysis of the mean values of both MIP and MEP indicates that

these values are below the common for the Brazilian population of the same age group<sup>19</sup> and are related to low physical performance in several aspects of life<sup>44-46</sup>, which may have influenced the results obtained.

The study presented as a methodological limitation the impossibility of monitoring the HR and BP of the patients during stage 2 of the protocol. However, we believe that this factor has not promoted important repercussions, since this stage of the protocol aims at the gradual increase of HR and BP working with light intensity exercises. Another limitation was the difference between the time of participation in CRP present in our sample. While some patients were in their first's months in the rehabilitation, others were there more than 10 years. Nevertheless, how all patients had at least 3 months of adaptation before their inclusion in the study, we believe that bigger impacts in the results were minimized.

To our knowledge, this is the first study that seeks to verify the correlation between cardiorespiratory variables at rest and the occurrence of signs/symptoms in CRP. The results presented are highly relevant to clinical practice, since, with the possibility of predicting the occurrence of signs/symptoms with less clinical complexity, such as those evaluated in this study, we can avoid the occurrence of serious complications, such as sudden death and cardiorespiratory arrest, increasing the safety in the routine of these patients. Also, the results show that the most prevalent occurrence of signs and symptoms and the ones which the professionals needs to have attention are related to rhythm disturbs (change in pulse frequency) and skeletal muscle disorders (muscle pain and fatigue).

This study brings new horizons for future studies to be carried out in this area, such as the creation of a cardiovascular risk stratification protocol that establishes cut-off points for these variables for risk prediction. Or even, studies that seek to correlate hemodynamic variables obtained during exercise to predict this risk.

We conclude that CRP's patients with a higher occurrence of signs/symptoms have lower cardiorespiratory values, with the exception of HR and SatO<sub>2</sub>. Furthermore, the lower the values of the variables FVC, FEV<sub>1</sub>, and FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) at rest, and the higher the value of resting HR, the greater are the chance of signs/symptoms occurring during CRP.

## **FUNDING**

This work was supported by São Paulo Research Foundation – FAPESP [Grant number Proc. nº2017/20657-5 and Proc. nº2018/03208-5 to C.T.].

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We would like to acknowledge the São Paulo Research Foundation – FAPESP, for supporting this research and also thank the whole staff involved and all patients that carried out this study.

## **DISCLOSURE STATEMENT**

The authors declare that there was no conflict of interest or competing interests to carry out this study.

## **REFERENCES**

1. 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.
2. Herdy A, López-Jiménez F, Terzic C, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation. Arq Bras Cardiol. 2014;103(2 Suppl 1):1–31.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Moore B, Semsarian C, Chan KH, Sy RW. Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):146–54.
7. Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: The CORONOR study. *Coron Artery Dis*. 2017;28(8):636–41.
8. 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.
9. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):38–45.
10. Sin DD, Wu LL, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952–9.

11. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Gu L, Bienias JL, Bennett DA. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(11):625–31.
12. Eisner MD, Wang Y, Haight TJ, Balmes J, Hammond SK, Tager IB. Secondhand Smoke Exposure, Pulmonary Function, and Cardiovascular Mortality. *Ann Epidemiol.* 2007;17(5):364–73.
13. Duong ML, Islam S, Rangarajan S, Leong D, Kurmi O, Teo K, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health.* 2019;7(5):e613–23.
14. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: The cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1183–92.
15. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128(3):219–28.
16. 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.
17. Giles D, Draper N, Neil W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(3):563–71.
18. Rolfe S. The importance of respiratory rate monitoring. *Br J Nurs.* 2019;28(8):504–8.

19. Parreira VF, França DC, Zampa CC, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Maximal respiratory pressures: actual and predicted values in healthy subjects. *Braz J Phys Ther.* 2007;11(5):361–8.
20. Pereira CAC. Espirometria In: Pereira CAC, Neder JA, editors. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1–238.
21. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKF, Christófaró DGD, et al. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to preverse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Med.* 2019;98(24):e15700.
22. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a “longitudinal” study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35:307–15.
23. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442–67.
24. American College of Sports Medicine (ACSM). Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Tradução Giuseppe Taranto; 2007.
25. Park SB, Khattar D. Tachypnea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541062/>
26. Hermiz C, Sedhai YR. Angina. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557672/>

27. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular Complications of Outpatient Cardiac Rehabilitation Programs. *JAMA*. 1986;256(9):1160–3.
28. 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.
29. Vatner SF, Pagani M. Cardiovascular adjustments to exercise: hemodynamics and mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976;19(2):91–108.
30. Dorian P. Antiarrhythmic action of beta-blockers: potential mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(Supplement 1):S15–22.
31. La Rovere MT, Bigger JT, 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(9101):478–84.
32. Smith LL, Kukiela M, Billman GE. Heart rate recovery after exercise : a predictor of ventricular fibrillation susceptibility after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1763–9.
33. Almeida MB. Frequência Cardíaca E Exercício: Uma Interpretação Baseada Em Evidências. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2007;9(2):196–202.
34. Shang X, Lu R, Liu M, Xiao S, Dong N. Heart rate and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A dose-response meta-analysis. *Med*. 2017;96(43):e8431.
35. Shi Y, Zhou W, Liu X, Ping Z, Li YQ, Wang C, et al. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2018;36(5):995–1004.

36. Liu X, Guo N, Zhu W, Zhou Q, Liu M, Chen C, et al. Resting heart rate and the risk of atrial fibrillation: A dose-response analysis of cohort studies. *Int Heart J*. 2019;60(4):805–11.
37. Polito M, Farinatti PTV. Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo produto ao exercício contra-resistência: uma revisão da literatura. *Rev Port Ciênc Desporto*. 2003;3(1):79–91.
38. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324.
39. Garcia-Larsen V, Bustos P, Amigo H, Potts J, Rona RJ. Ventilatory function and cardiovascular disease risk factors: A cross-sectional study in young adults. *BMC Pulm Med*. 2014;14:206.
40. Wang B, Zhou Y, Xiao L, Guo Y, Ma J, Zhou M, et al. Association of lung function with cardiovascular risk: A cohort study. *Respir Res*. 2018;19(1):214.
41. Mokari-Yamchi A, Jabbari M, Sharifi A, Barati M, Kheirouri S. Low FEV1 is associated with increased risk of cachexia in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2433–40.
42. Bar-Yoseph R, Ilivitzki A, Gur M, Mainzer G, Hakim F, Livnat G, et al. Exercise capacity in patients with cystic fibrosis vs. non-cystic fibrosis bronchiectasis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217491.
43. Shafer KM, Opatowsky AR, Rhodes J. Exercise testing and spirometry as predictors of mortality in congenital heart disease: Contrasting Fontan physiology with repaired tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(6):903–10.
44. Forgiarini Junior LA, Rubleski A, Garcia D, Tieppo J, Vercelino R, Dal Bosco A,

- et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(1):36–41.
45. Sovtic A, Minic P, Markovic-Sovtic G, Trajkovic GZ. Respiratory muscle strength and exercise performance in cystic fibrosis: A cross sectional study. *Front Pediatr.* 2018;6:244.
46. Lucena Araújo T, Regiane Resqueti V, Bruno S, Guerra Azevedo I, Dourado Júnior ME, Fregonezi G. Força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes com distrofia miotônica. *Rev Port Pneumol.* 2010;16(6):892–8.

## *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**

Carolina Takahashi<sup>1</sup> MSc, Felipe Ribeiro<sup>1</sup> MSc, Laís Manata Vanzella<sup>1</sup> PhD, Natacha de  
Lima Gervazoni<sup>1</sup> PT, Isabelle Maina Lima<sup>1</sup> MSc, Mayara Moura Alves da Cruz<sup>1</sup> PhD,  
Mariane Senna da Silva<sup>1</sup> PT, Mateus de Oliveira Santos<sup>1</sup> PT, Diego Giulliano Destro  
Christófar<sup>2</sup> PhD, Franciele Marques Vanderlei<sup>1</sup> PhD, Luiz Carlos Marques Vanderlei<sup>1</sup>  
PhD

1. São Paulo State University (UNESP), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil – Physiotherapy Department.
2. São Paulo State University (UNESP), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil – Physical Education Department.

Category: Original Article

The study was prospectively register at ClinicalTrials.gov (NCT03446742)

Financial Support: Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) (Grant nº 2017/20657-5; 2018/03208-5).

**Corresponding author**

Carolina Takahashi

e-mail: [carte.takahashi@gmail.com](mailto:carte.takahashi@gmail.com) | Tel. +55 18 32295819

St Roberto Simonsen, 305, Educational Center, Physiotherapy Department - São Paulo State University, School of Sciences and Technologies, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil, 19060-900.

## ABSTRACT

**Aims:** To analyze the effects induced by a cardiovascular rehabilitation program (CRP), in autonomic and cardiorespiratory parameters, and whether changes in these parameters influence the occurrence of signs/symptoms over 8 months. **Material and Methods:** 61 patients from a CRP were analyzed, and their cardiorespiratory parameters [heart rate; blood pressure; partial oxygen saturation; respiratory frequency; forced vital capacity (FVC); forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>); FEV<sub>1</sub>/FVC; peak expiratory flow (PEF), spirometric parameters being expressed in Pre#1 and %Pred; maximal expiratory pressure (MIP) and maximal inspiratory pressure (MEP)] and resting autonomic parameters [rMSSD; SDNN; pNN50; VLF; HF and LF (ms<sup>2</sup> and un); full power; SD1; SD2; SD1/SD2;] before and after 8 months of CRP. After both assessments, the patients were followed up for 24 sessions of the program, to obtain signs and/or symptoms. The comparison between the differences ( $\Delta$ ) of the parameters was performed by Repeated Measures ANOVA and Bonferroni's Post-hoc. The correlation between the  $\Delta$  of the number of signs/symptoms and the  $\Delta$  of the cardiorespiratory and autonomic parameters was analyzed using Spearman's correlation. Statistical significance was set at 5%. **Results:** After 8 months of participation in the CRP, there was a reduction in the occurrence of signs and symptoms ( $6.26 \pm 0.91$  vs.  $3.01 \pm 0.49$ ;  $p < 0.0001$ ). No significant changes were observed in cardiorespiratory and autonomic parameters. Changes in the occurrence of signs/symptoms showed no correlation with the cardiorespiratory and autonomic parameters analyzed, with the exception of FEV<sub>1</sub>/FVC (%Pred). **Conclusion:** After 8 months of participation in the CRP, there were no significant changes in the autonomic and cardiorespiratory parameters, which indicates that the CRP was able to perform maintenance in these analyzed systems. Furthermore, there was a significant reduction in the occurrence of signs/symptoms. Except for the variable FEV<sub>1</sub>/FVC, no correlation was observed between the  $\Delta$  of variation of the other parameters and the  $\Delta$  of signs and symptoms.

**Keywords:** Autonomic Nervous System; Cardiac Rehabilitation; Heart Rate; Signs and Symptoms; Spirometry.

## INTRODUCTION

A large portion of the world population is affected by cardiovascular diseases (CVD), which are considered the main causes of death in the world, estimated at around 30% of global deaths<sup>1</sup>. In general, there are several risk factors associated with them, which, in addition to promoting CVD, can be severe aggravating factors for this population<sup>1</sup>.

However, a large part of individuals who have CVD and risk factors still don't look for ways to reduce the impact that these conditions cause<sup>2</sup>. In this point can be highlighted the importance of participating in cardiovascular rehabilitation programs (CRP), which using programmed physical exercises and interventions focused on changing lifestyle habits<sup>3</sup>, aim to improve the physical, mental and social conditions of their participants<sup>4</sup>. Furthermore, long-term participation within these programs is capable of generating continuous improvement in quality of life and, at least, maintenance of cardiorespiratory fitness and functional capacity<sup>5</sup>.

Although the practice of physical exercises in these programs stimulate improvement in parameters such as inflammation level, platelet adhesion, insulin sensitivity, blood flow<sup>6</sup>, heart rate (HR) response and increased vagal activation<sup>7,8</sup>, the performance of physical exercise may be related to the occurrence of signs and symptoms during program sessions<sup>9</sup>. Furthermore, clinical characteristics such as low cardiorespiratory capacity, cardiac comorbidities<sup>10,11</sup>, as well as imbalance in the autonomic activity<sup>12</sup>, may also be responsible for promoting an increase in the risk for the occurrence of signs and/or symptoms.

Since some cardiovascular variables, such as HR and blood pressure (BP)<sup>13,14</sup>, have already been used as tools for risk prediction and monitoring of patients in CRP, some questions have started, such as: 8 months of performing a CRP promotes changes in the occurrence of signs/symptoms, in the autonomic and cardiorespiratory parameters?

In the event of changes in parameters, do they correlate with changes in the occurrence of signs/symptoms?

We hypothesized that changes in cardiorespiratory and autonomic parameters, after performing a CRP for 8 months, influence the number of signs and symptoms that individuals may present. This information can directly assist the clinical management of patients and improve cost-effective therapeutic strategies in the monitoring of these patients.

Thus, the study aims to compare the effects that performing a CRP generates on linear, geometric indexes, and cardiorespiratory parameters over 8 months of follow-up, and whether changes that occur in these parameters after this time influence the subsequent occurrence of signs/symptoms during the rehabilitation sessions.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Casuistic**

This is an observational longitudinal cohort study, which included individuals with diagnosed CVD or with risk factors, regardless of sex, who participated in a CRP. The sample size calculation was based on the rMSSD index, a standard deviation of 17ms, alpha risk of 5% and beta risk of 80% was considered, resulting in the need for 44 participants<sup>15</sup>.

After initial screening, were not included in the study individuals who had something that made it impossible or was contraindicated to capture the cardiac autonomic variability through the heart rate monitor, such as atrial fibrillation and/or cardiac pacemaker<sup>16</sup>. Individuals with more than 5% error in tracing RR intervals collected for autonomic assessment, the non-compliance of spirometry acceptability criteria<sup>17</sup> or those who did not complete any step of the protocol were excluded.



dyslipidemias (hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) excessive stress and smoking] and medications in use, were used to characterize the sample. The clinical diagnosis was classified as: CHD (coronary heart disease); PV (preventive work for the development of CVD); Others CVD (other diagnosed cardiovascular disease).

Height and body mass were measured, respectively, using a stadiometer (Sanny, ES 2020, Brazil) and a digital weight balance (Balmak, Premium Bk-200Fa, Brazil) and from these, the body/mass index was calculated (BMI)<sup>18</sup>.

All evaluations were performing in a room with controlled temperature between 21° and 24° C and humidity between 40% and 60%, between 2:00 pm and 6:00 pm, in order to avoid variations in the circadian cycle.

### **Assessment of cardiorespiratory parameters**

The BP was obtained indirectly, using a stethoscope (Littmann – Master Cardiology 2161, USA) and aneroid sphygmomanometer (Welch Allyn – Durashock DS44, USA), 3 measurements were taken and the mean of these was used. The HR was measured using a Polar® heart rate monitor (Polar Electro – V800, Finland), and defined as the mean of the values from the 5th to the 20th minute of tracing. If HR measurement by heart rate monitor was not possible, its value was obtained using an oximeter (Rossmax Innotek Corp. – SB220, Taiwan) which also provided partial oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) values.

The respiratory rate (rr) was determined by the number of respiratory cycles performed by the individual during one minute. Details on obtaining lung function using spirometry [peak expiratory flow (PEF), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio – expressed as a percentage of predicted value (%Pred) and values of the best curve (Pre#1)], and respiratory muscle strength, through the maximum pressure values of manovacuometry [Maximum Expiratory

Pressure (MEP) and Maximum Inspiratory Pressure (MIP)], are present in the published protocol<sup>15</sup>.

### **Assessment of autonomic parameters**

The assessment of autonomic modulation followed the standardization procedures previously established in the literature<sup>16</sup>. HR was recorded beat by beat using a Polar® V800 heart rate monitor, with the patient in the supine position, at rest, awake, breathing spontaneously for 30 minutes<sup>19</sup>.

For data analysis, 1000 consecutive RR intervals were used, which were previously manually and digitally filtered to eliminate premature ectopic beats and artifacts. HRV linear indexes were obtained using the software Kubios HRV Standard - version 3.0.0 (Kubios, Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finland).

Linear indexes obtained in the time domains (rMSSD, SDNN and pNN50) and frequency [VLF (very low frequency spectral component; range from 0.003 to 0.04Hz), LF (low frequency spectral component; range from 0.04 to 0.15Hz), HF (high frequency spectral component; range from 0.15 to 0.4Hz), expressed in square milliseconds (ms<sup>2</sup>) or normalized units (un) and Total Power (range 0.003 to 0.4Hz)]<sup>19</sup>.

Quantitative analysis of the Poincaré plot was performed to calculate the geometric indexes: SD1 (represents the instantaneous record of beat-to-beat variability), SD2 (represents HRV in long-term recordings); and the ratio of both (SD1/SD2)<sup>20</sup>.

### **Cardiovascular Rehabilitation Protocol**

The CRP was performed three times a week on alternate days, lasting approximately 60 minutes per session, in an environment with a controlled temperature between 21° and 24°C and was composed of the steps: initial rest (stage 1; 5min), warm-

up stage (stage 2; 15min), aerobic resistance stage (stage 3; 30min) and relaxation stage (stage 4; 10min)<sup>15</sup>. The entire session was considered stage 5 of the program session.

The training intensity was determined individually for each patient using the HR reserve<sup>21</sup> and the training intensity was set between 40% to 70% of the HR reserve for patients diagnosed with CVD, pulmonary or metabolic, and 60% to 80% of the HR reserve for patients with the exclusive presence of risk factors.

### **Signs and symptoms identification**

In monitoring the occurrence of signs/symptoms, the most frequent in the PRC<sup>9</sup> were considered, being for symptoms: fatigue, muscle pain, stable angina, dizziness, cramps and nausea (assessed by checklist at the end of each stage of the session), and for signs observed through the whole session: change in pulse frequency (evaluated per arterial peripheral palpation), abnormal increases in systolic and/or diastolic pressure during exercise (>200/120 mmHg), tachypnea and pallor.

The monitoring of signs/symptoms was performed over 24 sessions after the first and second sequence of assessment of cardiorespiratory and autonomic parameters. All patients had to complete the 24 training sessions after the two evaluation sequences. Signs and/or symptoms were counted per session, regardless of the number of times the same sign or symptom occurred during the day's treatment.

### **Statistical analysis**

Data normality was verified by the Shapiro-Wilk test. The sample characterization variables were presented as mean, standard deviation, median and interquartile range.

The sphericity of the data was verified by the Mauchly's test, and when the sphericity was violated, the Greenhouse-Geiser correction was applied. The comparison between the different moments of the number of signs/symptoms and of the

cardiorespiratory parameters [HR; BP; SatO<sub>2</sub>; rr; FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF (Pre#1 and %Pred); MIP and MEP] and autonomic [rMSSD; SDNN; pNN50; VLF; HF and LF (ms<sup>2</sup> and un); Total Power; SD1; SD2; SD1/SD2] was performed by ANOVA and differences between moments were performed by Bonferroni's Post-hoc. Effect size measurements were obtained using eta-squared (small effect for values  $\leq 0.05$ , medium effect for 0.06 to 0.13, and large effect for  $\geq 0.14$ )<sup>22</sup>.

In the presence of individuals who did not have data after 8 months of follow-up, due to withdrawal from participating in the CRP or impossibility to carry out the assessments for personal reasons, an intention-to-treat analysis was applied to their parameters. Where the values of its parameters were duplicated from the information obtained in the first evaluation sequence, prior to the 8-month follow-up (values from 1st evaluation = 2nd evaluation).

The calculation of the variation in the values of cardiorespiratory and autonomic parameters and of signs and symptoms between the evaluation moments (initial evaluation and after 8 months) was obtained using the  $\Delta$ , which represents the difference between the final moment subtracted from the initial moment. The relationship between  $\Delta$  of the number of signs/symptoms of patients and  $\Delta$  of the evaluated parameters was analyzed using Spearman's correlation.

The results were discussed at a 5% significance level and data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences – version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

## RESULTS

To carry out the present study, 79 individuals were recruited, of these 5 patients had contraindications for performing the autonomic assessment, so they were not included in the sample. Of the remaining 74, nine patients were excluded from the study

because they did not complete the initial assessment phase of the cardiorespiratory/autonomic parameters, while during the assessments one patient did not meet one of the basic requirements of spirometry (exceeded extrapolated volume during the maneuvers) and three exceeded the 5% error tolerance in their RR intervals tracings.

Thus, 61 individuals were included and their signs/symptoms were monitored, of these 10 patients did not complete the collection of parameters after 8 months (abandonment from participating in the CRP or impossibility of carrying out the evaluations due to external reasons), but they still composed the final sample through the analysis of intention to treat its parameters (values from 1st evaluation = 2nd evaluation).

The sample had a mean age of  $64.88 \pm 11.51$  years, with characteristics of overweight ( $BMI = 28.11 \pm 3.84$ ) and 47% were women. There were participants who participated in the program for less than 1 year and others for more than 10 years. It is still possible to observe a high occurrence of risk factors in the population, with a higher prevalence, mainly, of AH, family history mainly and hypercholesterolemia. More than 67% of patients had CHD as their main diagnosis. More details in Table 1.

**Table 1.** Clinical and physical characteristics of patients (n = 61)

| <b>Variables</b>           |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| Age (years)                | 64,88±11,51<br>66 (58,00 – 72,50)    |
| Gender [% (n)]             | 47,54 (29) women                     |
| Weight (Kg)                | 75,60±13,55<br>74,40 (64,95 – 85,00) |
| Height (m)                 | 1,63±0,09<br>1,65 (1,56 – 1,72)      |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )   | 28,11±3,84<br>27,91 (25,63 – 30,52)  |
| CRP time (years)           | 6,06±6,09<br>5 (5,00 – 10,50)        |
| Risk factors [% (n)]       |                                      |
| Arterial Hypertension      | 83,60 (51)                           |
| Family Historic            | 73,77 (45)                           |
| Hypercholesterolemia       | 65,57 (40)                           |
| Diabetes <i>Mellitus</i>   | 40,98 (25)                           |
| Excessive Stress           | 39,34 (24)                           |
| Hypertriglyceridemia       | 34,42 (21)                           |
| Smoking                    | 6,55 (4)                             |
| Clinical Diagnosis [% (n)] |                                      |
| CHD                        | 67,21 (41)                           |
| PV                         | 19,67 (12)                           |
| Others CVD                 | 13,11 (8)                            |
| Comorbidities [% (n)]      |                                      |
| Orthopedic Disorders       | 36,06 (22)                           |

(Continuation)

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Heart Disorders            | 19,67 (12) |
| Neurological Disorders     | 14,75 (9)  |
| Metabolic Disorders        | 9,83 (6)   |
| Respiratory Disorders      | 6,55 (4)   |
| Other Disorders            | 26,22 (16) |
| Medications in use [% (n)] |            |
| Platelet Antiaggregant     | 72,13 (44) |
| Statin                     | 68,85 (42) |
| Beta-Blocker               | 67,21 (41) |
| ACE Inhibitor              | 60,65 (37) |
| Hypoglycemic               | 29,50 (18) |
| Calcium Channel Blocker    | 24,59 (15) |
| Diuretic                   | 22,95 (14) |
| Vasodilators               | 22,95 (14) |
| Digitalis                  | 8,19 (5)   |
| Antiarrhythmic             | 6,56 (4)   |
| Anti-Ischemic              | 4,92 (3)   |
| Aldosterone Antagonist     | 3,28 (2)   |

---

Data presented as the mean  $\pm$  standard deviation, followed by median (25th – 75th percentiles) or in percentage (absolute number) and p-values. Subtitle: n = number of participants; % = percentage; Kg = kilograms; m = meters; BMI = body mass index; CRP = cardiac rehabilitation program; CHD = coronary heart disease; PV = preventive work for the development of CVD; Others CVD = other diagnosed cardiovascular disease; ACE = Angiotensin-Converting Enzyme.

During the 1,464 hours worked after the 1st assessment, there were 382 signs and/or symptoms, resulting in a frequency of one sign or symptom for every 3.83 hours of work. After the 2nd assessment, there was a reduction in the frequency of the occurrence of signs/symptoms, totaling 184 signs and/or symptoms, representing the occurrence of a sign or symptom every 7.95 hours of work.

The comparison between the initial parameters (1st assessment) and after 8 months (2nd assessment) showed significant reductions for the number of signs/symptoms, SatO<sub>2</sub>, FVC (Pre#1 and %Pred) and FEV<sub>1</sub> (Pre#1), with large effect size, with the exception of SatO<sub>2</sub> and FVC (%Pred) which showed medium effect size (Table 2 and 3).

**Table 2.** Comparisons between signs/symptoms, cardiac and autonomic parameters after 8 months of participation in a CRP (n = 61)

|                            | Mean   | Standard Error | p-value | Eta Squared | Effect Size |
|----------------------------|--------|----------------|---------|-------------|-------------|
| Number of signs/symptoms   |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 6,26   | 0,91           | 0,000*  | 0,241       | Large       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 3,01   | 0,49           |         |             |             |
| HR (bpm)                   |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 67,54  | 1,36           | 0,488   | 0,008       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 66,80  | 1,40           |         |             |             |
| SBP (mmHg)                 |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 116,12 | 1,48           | 0,329   | 0,016       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 114,80 | 1,45           |         |             |             |
| DBP (mmHg)                 |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 70,60  | 0,84           | 0,495   | 0,008       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 69,94  | 0,98           |         |             |             |
| rMSSD                      |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 19,14  | 1,60           | 0,519   | 0,007       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 18,15  | 1,43           |         |             |             |
| SDNN                       |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 29,84  | 1,67           | 0,791   | 0,001       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 30,29  | 1,69           |         |             |             |
| pNN50                      |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 4,70   | 1,20           | 0,271   | 0,020       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 3,27   | 0,88           |         |             |             |
| VLF (ms²)                  |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 521,14 | 81,20          | 0,597   | 0,005       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 565,95 | 85,11          |         |             |             |
| LF (ms²)                   |        |                |         |             |             |
| 1 <sup>st</sup> Assessment | 177,36 | 19,34          | 0,121   | 0,040       | Small       |
| 2 <sup>nd</sup> Assessment | 218,72 | 29,03          |         |             |             |

(Continuation)

**LF (un)**

|                                  |       |      |       |       |        |
|----------------------------------|-------|------|-------|-------|--------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 62,46 | 2,21 | 0,052 | 0,061 | Medium |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 66,08 | 1,92 |       |       |        |

**HF (ms<sup>2</sup>)**

|                                  |        |       |       |       |       |
|----------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 146,08 | 29,09 | 0,293 | 0,018 | Small |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 114,47 | 21,04 |       |       |       |

**HF (un)**

|                                  |       |      |       |       |        |
|----------------------------------|-------|------|-------|-------|--------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 37,37 | 2,21 | 0,051 | 0,062 | Medium |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 33,74 | 1,90 |       |       |        |

**Total Power (ms<sup>2</sup>)**

|                                  |        |        |       |       |       |
|----------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 845,13 | 113,45 | 0,640 | 0,004 | Small |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 899,77 | 114,79 |       |       |       |

**SD1**

|                                  |       |      |       |       |       |
|----------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 13,54 | 1,13 | 0,514 | 0,007 | Small |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 12,83 | 1,01 |       |       |       |

**SD2**

|                                  |       |      |       |       |       |
|----------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 39,62 | 2,18 | 0,684 | 0,003 | Small |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 40,53 | 2,27 |       |       |       |

**SD1/SD2**

|                                  |       |      |       |       |       |
|----------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i> | 0,336 | 0,01 | 0,688 | 0,003 | Small |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i> | 0,327 | 0,02 |       |       |       |

---

Subtitle: \* =  $p < 0.05$ . HR = heart rate; bpm = beats per minute; SBP = systolic blood pressure; mmHg = millimeters of mercury; DBP = diastolic blood pressure; rMSSD = root-mean square of differences between adjacent normal RR intervals, expressed in milliseconds; SDNN = standard deviation of all normal RR intervals, expressed in milliseconds; pNN50 = percentage of adjacent RR intervals with a difference of duration greater than 50ms; VLF = very low frequency; LF = low frequency; HF = high frequency; ms<sup>2</sup> = milliseconds squared; nu = normalized units; SD1 = dispersion of points perpendicular to the line of identity; SD2 = dispersion of points along the line of identity; SD1/SD2 = ratio between the short and long-term variations of the RR intervals.

**Table 3.** Comparisons between respiratory parameters after 8 months of participation in a CRP (n=61)

|                                                          | Mean   | Standard Error | p-value       | Eta Squared | Effect Size |
|----------------------------------------------------------|--------|----------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>SatO<sub>2</sub> (%)</b>                              |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 95,96  | 0,26           | <b>0,010*</b> | 0,106       | Medium      |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 95,45  | 0,29           |               |             |             |
| <b>rr (ripm)</b>                                         |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 17,98  | 0,57           | 0,388         | 0,012       | Small       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 17,60  | 0,53           |               |             |             |
| <b>FVC (Pre#1)</b>                                       |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 3,11   | 0,10           | <b>0,002*</b> | 0,155       | Large       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 3,01   | 0,10           |               |             |             |
| <b>FVC (Percentage of Predicted) (l)</b>                 |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 89,52  | 1,90           | <b>0,007*</b> | 0,117       | Medium      |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 87,24  | 2,02           |               |             |             |
| <b>FEV<sub>1</sub> (Pre#1) (l)</b>                       |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 2,45   | 0,08           | <b>0,002*</b> | 0,149       | Large       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 2,38   | 0,08           |               |             |             |
| <b>FEV<sub>1</sub> (Percentage of Predicted) (l)</b>     |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 96,19  | 2,91           | 0,095         | 0,046       | Small       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 94,68  | 2,93           |               |             |             |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (Pre#1) (%)</b>                   |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 79,05  | 0,84           | 0,447         | 0,010       | Small       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 79,29  | 0,75           |               |             |             |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (Percentage of Predicted) (%)</b> |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 100,63 | 1,08           | 0,078         | 0,051       | Small       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 101,42 | 0,98           |               |             |             |
| <b>PEF (Pre#1) (l/s)</b>                                 |        |                |               |             |             |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>                         | 6,74   | 0,30           | 0,350         | 0,015       | Small       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>                         | 6,87   | 0,31           |               |             |             |

| <b>PEF (Percentage of Predicted) (l/s)</b> |       |      |       |       |       |
|--------------------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>           | 80,59 | 2,72 |       |       |       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>           | 83,00 | 2,71 | 0,136 | 0,037 | Small |
| <b>MIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>              |       |      |       |       |       |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>           | 57,21 | 3,19 |       |       |       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>           | 57,45 | 3,49 | 0,922 | 0,000 | Small |
| <b>MEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>              |       |      |       |       |       |
| <i>1<sup>st</sup> Assessment</i>           | 62,95 | 4,37 |       |       |       |
| <i>2<sup>nd</sup> Assessment</i>           | 61,96 | 4,35 | 0,739 | 0,002 | Small |

Subtitle: \* = p<0.05. SatO<sub>2</sub> = partial oxygen saturation; % = percentage; rr = respiratory rate; ripm = respiratory incursions per minute; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in the first second; PEF = peak expiratory flow; Pre#1 = curve with best values; l = liters; l/s = liters per second; MIP = maximum inspiratory pressure; MEP = maximum expiratory pressure; cmH<sub>2</sub>O = centimeters of water.

No significant correlations were observed between the  $\Delta$  of signs/symptoms and the  $\Delta$  of cardiorespiratory and autonomic parameters (Table 4). With the exception of the FEV<sub>1</sub>/FVC variable (%Pred), which showed a negative correlation, with a beta value of -0.266 (weak correlation), suggesting that the increase in the FEV<sub>1</sub>/FVC value reduces the occurrence of signs/symptoms (Table 5).

**Table 4.** Correlations between  $\Delta$  of cardiac and autonomic parameters with  $\Delta$  of the occurrence of signs and symptoms, after 8 months of CRP

|                                               | $\Delta$ HR<br>(bpm) | $\Delta$ SBP<br>(mmHg) | $\Delta$ DBP<br>(mmHg) | $\Delta$<br>rMSSD | $\Delta$ SDNN    | $\Delta$<br>pNN50 | $\Delta$ VLF<br>(ms <sup>2</sup> ) | $\Delta$ LF<br>(ms <sup>2</sup> ) | $\Delta$ LF<br>(un) | $\Delta$ HF<br>(ms <sup>2</sup> ) | $\Delta$ HF<br>(un) | $\Delta$ Total<br>Power<br>(ms <sup>2</sup> ) | $\Delta$ SD1     | $\Delta$ SD2     | $\Delta$<br>SD1/SD2 |
|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| <b><math>\Delta</math> Signs and Symptoms</b> | -0,049<br>(0,705)    | 0,009<br>(0,942)       | -0,071<br>(0,589)      | 0,112<br>(0,390)  | 0,086<br>(0,508) | -0,038<br>(0,769) | 0,018<br>(0,893)                   | 0,117<br>(0,370)                  | -0,088<br>(0,502)   | 0,124<br>(0,341)                  | 0,087<br>(0,507)    | 0,118<br>(0,365)                              | 0,111<br>(0,394) | 0,086<br>(0,511) | -0,046<br>(0,725)   |

Values expressed in: correlation coefficient (p value). Subtitle:  $\Delta$  = delta (difference between 2nd Assessment - 1st Assessment); HR = heart rate; bpm = beats per minute; SBP = systolic blood pressure; mmHg = millimeters of mercury; DBP = diastolic blood pressure; rMSSD = root-mean square of differences between adjacent normal RR intervals, expressed in milliseconds; SDNN = standard deviation of all normal RR intervals, expressed in milliseconds; pNN50 = percentage of adjacent RR intervals with a difference of duration greater than 50ms; VLF = very low frequency; LF = low frequency; HF = high frequency; ms<sup>2</sup> = milliseconds squared; nu = normalized units; SD1 = dispersion of points perpendicular to the line of identity; SD2 = dispersion of points along the line of identity; SD1/SD2 = ratio between the short and long-term variations of the RR intervals.

**Table 5.** Correlations between  $\Delta$  of respiratory parameters with  $\Delta$  of the occurrence of signs and symptoms, after 8 months of CRP

|                                               | $\Delta$ SatO <sub>2</sub><br>(%) | $\Delta$ rr<br>(ripm) | $\Delta$ FVC<br>(Pre#1) | $\Delta$ FVC<br>(%Prev) | $\Delta$ FEV <sub>1</sub><br>(Pre#1) | $\Delta$ FEV <sub>1</sub><br>(%Prev) | $\Delta$ FEV <sub>1</sub> /FVC<br>(Pre#1) | $\Delta$ FEV <sub>1</sub> /FVC<br>(%Prev) | $\Delta$ PEF<br>(Pre#1) | $\Delta$ PEF<br>(%Prev) | $\Delta$ MIP<br>(cmH <sub>2</sub> O) | $\Delta$ MEP<br>(cmH <sub>2</sub> O) |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b><math>\Delta</math> Signs and Symptoms</b> | 0,244<br>(0,058)                  | 0,002<br>(0,988)      | 0,031<br>(0,813)        | 0,082<br>(0,530)        | -0,037<br>(0,778)                    | -0,070<br>(0,590)                    | -0,161<br>(0,214)                         | <b>-0,266<br/>(0,039)*</b>                | 0,148<br>(0,255)        | 0,004<br>(0,978)        | -0,185<br>(0,153)                    | 0,008<br>(0,952)                     |

Values expressed in: correlation coefficient (p value). Subtitle: \* = p<0.05.  $\Delta$  = delta (difference between 2nd Assessment - 1st Assessment); SatO<sub>2</sub> = partial oxygen saturation; % = percentage; rr = respiratory rate; ripm = respiratory incursions per minute; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in the first second; PEF = peak expiratory flow; Pre#1 = curve with best values; l = liters; l/s = liters per second; MIP = maximum inspiratory pressure; MEP = maximum expiratory pressure; cmH<sub>2</sub>O = centimeters of water.

## DISCUSSION

The results of the present study showed that 8 months of participation in a CRP promoted a reduction in the incidence of the occurrence of signs and symptoms. No statistically significant differences were observed for HRV indexes and, although without significance, it was possible to observe a trend towards a reduction in cardiac parameters after this period. Regarding pulmonary function parameters, significant reductions were observed for SatO<sub>2</sub>, FVC (Pre#1 and %Prev) and FEV<sub>1</sub> (Pre#1). With the exception of FEV<sub>1</sub>/FVC (%Prev), no significant correlations were observed between the  $\Delta$  of signs/symptoms and the  $\Delta$  of the analyzed cardiorespiratory and autonomic parameters.

The study sample consisted mainly of individuals over 57 years of age, a high percentage of associated risk factors and classified as overweight and obesity class I<sup>18</sup>, which, according to the literature, lead to a greater emergence of signs and/or symptoms<sup>1,2</sup>. These clinical characteristics can be explained due to the processes associated with aging, accumulation of risk factors and life habits adopted by these individuals<sup>23,24</sup>. Generating reduced vascular health, increased expression of inflammatory factors<sup>23</sup> and decreased activity levels during daily life<sup>24</sup>.

The performance of the CRP for a period of 8 months promoted significant reductions in the number of signs/symptoms that appeared and in the respiratory parameters. The reduction in the number of signs/symptoms suggests that somehow the performance of the CRP produced an improvement in the patient's clinical condition. This corroborates with the literature, which shows that the long-term practice of CRP is capable of promoting the maintenance of the functional capacity of its participants<sup>25</sup>. Thus, we believe that the physical exercise performed was able to prevent the clinical decline of these participants who are mostly already in the maintenance phase of treatment, being represented by the decrease in the occurrence of signs/symptoms. These are then a good approach to monitoring patients who have been in the CRP longer.

We observed that, unlike the signs and symptoms, the program performed did not produce significant changes in cardiorespiratory and autonomic parameters, which can be explained by the average time that these individuals performed the program ( $6.06 \pm 6.09$  years), being in the maintenance stage of phase III of the CRP.

This phase aims to expand and maintain the patient's functional capacity, in addition to helping with risk factors control. Ensuring the physical, clinical and psychological well-being of the individual<sup>26</sup>. All activities carried out during this period are essential to ensure the improvement or stabilization of the patient's condition, and our study corroborated this issue since stabilization was observed in the cardiovascular and autonomic aspects of patients. Furthermore, patients enrolled in CRP have a reduced risk of mortality and hospitalizations, again indicating at least the stabilization of their clinical condition when compared to their peers who do not undergo such a program<sup>27,28</sup>.

Our data show no changes in HRV indexes between the evaluated moments, indicating that the physical activities performed was not able to generate significant increases in the autonomic nervous system of our patients. However, we consider that the maintenance of values indicates the stability of the patient's autonomic response over time, which is a great clinical benefit obtained for this population. Since the decline in HRV is linked to the worsening of the prognosis<sup>29</sup>. Likewise, the cardiac parameters analyzed did not present significant differences, but in them it is possible to observe a slight tendency to a decrease in the values of HR and BP.

The reduction in HR and BP values may represent an advantageous situation for individuals, as they are associated with better clinical conditions<sup>30,31</sup>. Apparently, the fact that we did not observe beneficial changes in cardiorespiratory and autonomic parameters may represent that the program was ineffective, however, considering the time these patients have been on the program, we consider that its execution was sufficient to

maintain the condition of the autonomic and cardiovascular system, which is essential for these individuals. Since the absence of changes in these systems can also be considered a positive thing in this population, because through these data we observed that the patients did not experience a worsening of their clinical condition, which is an expected course considering the natural progression of heart diseases<sup>32,33</sup>.

When analyzing the respiratory parameters, significant reductions occurred after the realization of the program, which may be related to the lack of a specific component for performing respiratory training in the evaluated program. Reductions in expiratory flow and gas exchange can impact both at rest and during physical exercise<sup>34</sup> and must be considered in these programs.

The data did not present significant correlations between the difference ( $\Delta$ ) in the occurrence of signs/symptoms and  $\Delta$  of the analyzed parameters, with the exception of  $\Delta$  FEV<sub>1</sub>/FVC (%Pred) which showed a weak correlation with the signs/symptoms. These results suggest that the small variations observed in the parameters evaluated over the 8 months of the program were not able to influence variations in signs/symptoms, indicating that other parameters may have been responsible for the reduction of signs and symptoms. This opens up other possibilities for studies to understand this mechanism, like the possibility of functional capacity or peripheral muscle strength being correlated with this clinical improvement of the patients.

A factor that initially caused a limitation was the fact that some patients withdrew from participating in the CRP and for personal reasons couldn't to complete the final data assessment. However, we chose to perform an intention-to-treat analysis to the data of these patients, where the value of the 2nd assessment was considered the same as the 1st assessment, thus removing this factor as a limitation. Another limitation found was the impossibility of daily cardiac autonomic monitoring of these patients, due to the logistical

impossibility of doing it, and was not possible to analyze the autonomic fluctuations throughout the monitoring period.

The results presented, despite not confirming our initial hypothesis, are of great clinical importance, as they demonstrate that the continuity of a CRP reduces signs and symptoms. Even if it does not promote more significant changes in cardiorespiratory and autonomic parameters, the very maintenance of its values represents an important clinical gain for these individuals and reinforces the importance of the continuity of the programs.

We concluded that after 8 months of participation in the CRP, there was stabilization in cardiorespiratory and autonomic parameters, which indicates that the CRP was able to perform maintenance in these analyzed systems. And the occurrence of signs and/or symptoms was reduced, which indicates a better clinical condition. In addition, the reduction in signs and symptoms is not related to variations in cardiorespiratory and autonomic parameters, except for the variable  $FEV_1/FVC$ .

## **FUNDING**

This work was supported by São Paulo Research Foundation – FAPESP [Grant number Proc. nº2017/20657-5 and Proc. nº2018/03208-5 to C.T.].

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We would like to acknowledge the São Paulo Research Foundation – FAPESP, for supporting this research and also thank the whole staff involved and all patients that carried out this study.

## **DISCLOSURE STATEMENT**

The authors declare that there was no conflict of interest or competing interests to carry out this study.

## REFERENCES

1. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt A):600–9.
2. van der Ende MY, Hartman MHT, Hagemeyer Y, Meems LMG, de Vries HS, Stolk RP, et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int J Cardiol.* 2017;228:495–500.
3. 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.
4. Anderson LJ, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: An overview of Cochrane systematic reviews. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):348–61.
5. Pryzbek M, Macdonald M, Stratford P, Richardson J, Mcquarrie A, Mckelvie R, et al. Long-Term Enrollment in Cardiac Rehabilitation Benefits of Cardiorespiratory Fitness and Skeletal Muscle Strength in Females with Cardiovascular Disease. *Womens Heal Rep (New Rochelle).* 2021;2(1):543–9.
6. 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.
7. Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil.* 2003;23(2):84–7.
8. Laing ST, Gluckman TJ, Weinberg KM, Lahiri MK, Ng J, Goldberger JJ. Autonomic effects of exercise-based cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(2):87–91.
9. 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.

10. Hossack KF, Hartwig R. Cardiac arrest associated with supervised cardiac rehabilitation. *J Card Rehabil.* 1982;2(5):402–8.
11. Khan H, Jaffar N, Rauramaa R, Kurl S, Savonen K, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and nonfatalcardiovascular events: A population-based follow-up study. *Am Heart J.* 2017;184:55–61.
12. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci.* 2018;12:591.
13. 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.
14. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and hypertension. *Med Sci Sport Exerc.* 2004;36(3):533–53.
15. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKF, Christófaró DGD, et al. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to previse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Med.* 2019;98(24):e15700.
16. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva E, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther.* 2020;24(2):91-102.
17. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(supl 3):S1–82.
18. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª ed. São Paulo; 2016. 1–188 p.
19. Rezende Barbosa MP, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Comparison of Polar ® RS800G3 <sup>TM</sup> heart rate monitor with Polar ® S810i <sup>TM</sup> and

- electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112–7.
20. 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.
  21. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a “longitudinal” study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35:307–15.
  22. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: Effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ*. 2013;12(3):345–51.
  23. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952–67.
  24. Harridge SDR, Lazarus NR. Physical activity, aging, and physiological function. *Physiol*. 2017;32(2):152–61.
  25. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1521–8.
  26. Herdy A, López-Jiménez F, Terzic C, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 1):1–31.
  27. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, Barbati G, Antonini-Canterin F, Bernardi G, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: A long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2019;40(8):678–85.
  28. Graham HL, Lac A, Lee H, Benton MJ. Predicting Long-Term Mortality, Morbidity, and Survival Outcomes Following a Cardiac Event: A Cardiac

- Rehabilitation Study. Rehabil Process Outcome. 2019;8:1179572719827610.
29. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, Adabag S, Whitse EA, Alonso A, et al. Low heart rate variability in a 2-minute electrocardiogram recording is associated with an increased Risk of sudden cardiac death in the general population: The Atherosclerosis Risk in communities study. PLoS One. 2016;11(8):e0161648.
  30. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(24):2885–96.
  31. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: A meta-analytic investigation. Arq Bras Cardiol. 2016;106(5):422–33.
  32. Feng W, Ji W, Wang Y, Gong Q, Li S, Liu Y, et al. Impact of elevated systolic blood pressure levels on mortality and life expectancy in southeast chinese residents. Iran J Public Health. 2021;50(10):1993–2001.
  33. Dhana K, Berghout MA, Peeters A, Ikram MA, Tiemeier H, Hofman A, et al. Obesity in older adults and life expectancy with and without cardiovascular disease. Int J Obes [Internet]. 2016;40:1535–40.
  34. Skloot GS. The effects of aging on lung structure and function. Clin Geriatr Med. 2017;33(4):447–57.

## *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**

Me. Carolina Takahashi<sup>1</sup>, Me. Felipe Ribeiro<sup>1</sup>, Dr<sup>a</sup>. Laís Manata Vanzella<sup>1</sup>, Ft. Natacha de Lima Gervazoni<sup>1</sup>, Me. João Pedro Lucas Neves Silva<sup>1</sup>, Me. Maria Júlia Lopez Laurino<sup>1</sup>, Ft. Mariane Senna da Silva<sup>1</sup>, Dr. Diego Giulliano Destro Christófar<sup>2</sup>, Dr<sup>a</sup>. Franciele Marques Vanderlei<sup>1</sup>, Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei<sup>1</sup>

3. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil – Departamento de Fisioterapia.
4. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil – Departamento de Educação Física.

Categoria: Artigo Original

O estudo foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT03446742)

Apoio Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (nº 2017/20657-5; 2018/03208-5)

Os autores declaram não haver conflitos de interesses na realização deste estudo.

## **Autor Correspondente**

Carolina Takahashi

e-mail: [carte.takahashi@gmail.com](mailto:carte.takahashi@gmail.com)

Telefone: (18) 3229-5819

Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente – Departamento de Fisioterapia

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305. CEP: 19060-900

Presidente Prudente – São Paulo – Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Correlacionar o comportamento da dinâmica não linear da frequência cardíaca (FC) em repouso com o surgimento de sinais e sintomas durante um programa de reabilitação cardiovascular (PRC), e analisar se após o período de 8 meses de realização do programa houve modificação nas respostas da dinâmica da FC e da ocorrência de sinais e sintomas. **Materiais e métodos:** Neste estudo de delineamento longitudinal observacional, foram analisados 65 pacientes com doenças cardiovasculares ou fatores de risco para seu desenvolvimento. Foi realizada a análise da dinâmica da FC, por meio dos índices não lineares da variabilidade da FC [Análise simbólica (0V%, 1V%, 2LV%, 2ULV%), análise de flutuação depurada de tendência (DFA Total, Alfa 1 e Alfa 2) e a Entropia de Shannon], e posterior acompanhamento de 24 sessões do PRC para monitorização da ocorrência de sinais e sintomas. Após 8 meses de participação no programa, o protocolo de avaliação e monitoramento foi novamente realizado. A comparação entre as diferenças ( $\Delta$ ) das variáveis foi realizada pela ANOVA de Medidas Repetidas e Post-hoc de Bonferroni. A correlação entre o  $\Delta$  do número de sinais/sintomas e  $\Delta$  das variáveis autonômicas foi analisada pela correlação de Spearman. O nível de significância estatística considerado foi de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Houve correlação significativa entre a ocorrência de sinais e sintomas e a Entropia de Shannon ( $r = -0,283$ ;  $p = 0,022$ ), o que não foi observado para os demais índices da dinâmica não linear da FC. Após os 8 meses de acompanhamento, não houveram modificações significantes nos índices autonômicos analisados, contudo a ocorrência de sinais e sintomas durante o PRC reduziu significativamente ( $6,26 \pm 0,86$  vs.  $3,18 \pm 0,50$ ;  $p < 0,000$ ). **Conclusão:** O PRC foi capaz de promover a diminuição na ocorrência de sinais e sintomas, e manter a resposta da dinâmica não linear da FC. Além disso, houve correlação negativa significativa entre a Entropia de Shannon e o surgimento de sinais e sintomas, porém ausência de significância para os demais índices.

**Palavras-Chave:** Dinâmica Não Linear; Reabilitação Cardíaca; Sinais e Sintomas; Sistema Nervoso Autônomo.

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) atua na regulação de diversos órgãos, funções corporais e parâmetros cardiovasculares, como a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e temperatura corporal<sup>1</sup>. Assim, analisar a dinâmica deste sistema é uma boa opção para se verificar o estado clínico do paciente<sup>2,3</sup>.

Dos diversos métodos de avaliação do SNA, a variabilidade da FC (VFC), obtida por meio de métodos lineares e não lineares, tem sido amplamente utilizada. Os métodos não lineares fornecem índices que permitem a análise da previsibilidade, fractalidade e complexidade da FC<sup>4</sup>. Esses índices são úteis na interpretação, explicação e previsão de comportamentos dos fenômenos biológicos e dos sistemas dinâmicos complexos do organismo humano<sup>5</sup> tanto em repouso quanto durante o exercício físico.

Durante a prática de exercícios físicos, como os realizados dentro dos programas de reabilitação cardiovascular (PRC), podem ser geradas diversas modificações benéficas à modulação autonômica cardíaca. Promovendo melhora no equilíbrio simpátovagal e na complexidade da VFC<sup>6,7</sup>, melhora no quadro de sintomatologia do paciente cardíaco, assim como aumento na tolerância ao esforço, percepção de saúde e qualidade de vida<sup>8</sup>. Apesar disso, a participação nestes programas está relacionada a ocorrência de sinais e/ou sintomas durante seu desenvolvimento<sup>9,10</sup>

Nos PRC podem ocorrer intercorrências que vão desde paradas cardiorrespiratórias e infarto agudo do miocárdio até distúrbios de ritmo (arritmias), dor muscular e fadiga<sup>1-5</sup>. Apesar das implicações clínicas agudas destas ocorrências se diferirem, elas representam alterações do organismo, que se não monitoradas e acompanhadas com cuidado podem gerar repercussões de alta complexidade<sup>11,12</sup>.

Essas intercorrências, principalmente o surgimento dos sinais e sintomas, podem estar relacionadas à incapacidade do organismo em realizar as adaptações necessárias para a manutenção de respostas adequadas frente a fontes de estresse, como o exercício

físico<sup>10</sup>. No paciente cardíaco, é provável que os sistemas responsáveis pela regulação dos parâmetros cardiovasculares estejam de alguma forma envolvidos no aparecimento dessas intercorrências<sup>13,14</sup>.

Considerando que a participação nos PRC faz parte do tratamento indicado aos pacientes cardíacos, e conforme relatado na literatura há diversos benefícios autonômicos e cardiorrespiratórios gerados, esses pacientes ainda podem apresentar sinais e sintomas durante sua realização. Até o momento não é do nosso conhecimento se há uma relação entre a melhora que os PRC podem promover em indivíduo cardiopata, como a redução na sintomatologia, e a dinâmica da FC apresentada por estes indivíduos durante o estado de repouso.

Hipotetizamos que existe uma correlação entre a variação da dinâmica não linear da FC e a variação no surgimento de sinais e sintomas dos pacientes durante um PRC, e que uma possível melhora no quadro clínico, sendo expressa pela redução dos sinais e sintomas, pode se relacionar com a melhora nos índices não lineares.

O objetivo do estudo foi correlacionar o comportamento da dinâmica não linear da FC em repouso, com o surgimento de sinais e sintomas ao longo da realização de 24 sessões de um PRC. Além disso, pretende-se ainda verificar se há mudanças no número de ocorrência dos sinais e sintomas e na dinâmica não linear da FC, após 8 meses de realização da reabilitação cardiovascular.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Casuística**

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal observacional, onde foram incluídos pacientes que participam de um PRC a pelo menos três meses, com DCV diagnosticada ou fatores de risco para seu desenvolvimento, independente do sexo. O cálculo do

tamanho amostral foi descrito no estudo de Vanzella et al. 2019<sup>15</sup>, que demonstrou a necessidade de 44 participantes.

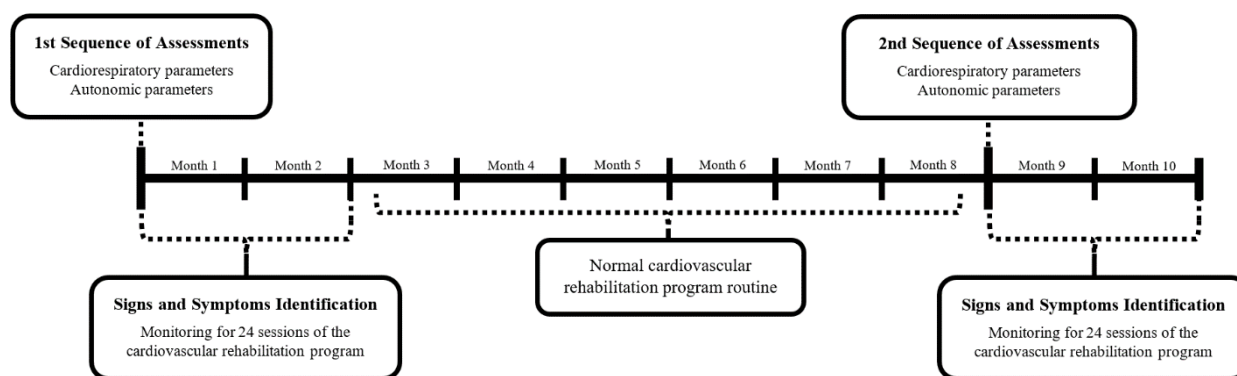
Não foram incluídos no estudo indivíduos com alterações que contraindicassem a captação da VFC, como fibrilação atrial e/ou marcapasso cardíaco<sup>16</sup>. Foram excluídos indivíduos que apresentaram mais de 5% de erro na captação da série de intervalos RR, que foram coletadas para avaliação da modulação autonômica ou aqueles que não completassem algum estágio da etapa inicial do protocolo proposto.

Os pacientes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os procedimentos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil (CAAE: 79213417.0.0000.5402) e estão de acordo com a Declaração de Helsinki. O protocolo completo da pesquisa ao qual este estudo pertence está registrado na plataforma *ClinicalTrials* (NCT03446742).

### **Delineamento experimental**

A primeira sequência de avaliação foi realizada para obtenção dos dados de caracterização da amostra e avaliação da dinâmica não linear da FC em repouso. Em seguida, os pacientes foram acompanhados por um período de 24 sessões, aproximadamente 2 meses, durante a rotina do PRC para avaliação dos sinais e sintomas.

Após isso, os pacientes permaneceram 8 meses em suas rotinas normais do PRC, para em seguida ser realizada a segunda sequência de avaliações, para nova avaliação da dinâmica não linear da FC. Assim, como foi realizado após a primeira sequência, os pacientes foram monitorados por 24 sessões do programa para obtenção dos sinais e sintomas (Figura 1). Todos os avaliadores foram previamente treinados sobre os procedimentos a serem seguidos para obtenção dos sinais e sintomas.



**Figura 1.** Fluxograma do protocolo de avaliações realizadas

### Caracterização dos pacientes

Idade, sexo, diagnóstico clínico principal, tempo de participação no PRC, comorbidades, fatores de risco [hipertensão arterial (HA), histórico familiar, diabetes *mellitus* (DM), dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) estresse excessivo e tabagismo] e medicamentos em uso, foram utilizadas para caracterização da amostra<sup>15</sup>. O diagnóstico clínico foi classificado como: ICO (insuficiência coronariana); PV (trabalho preventivo para o desenvolvimento de DCV); Outra DCV (outras doenças cardíacas diagnosticadas).

Foram mensuradas a estatura e a massa corporal obtidas, respectivamente, por meio de um estadiômetro (Sanny, ES 2020, Brasil) e uma balança digital (Balmak, Premium Bk-200Fa, Brasil). A partir destes foi calculado o índice de massa corporal (IMC)<sup>17</sup>.

Todas avaliações foram realizadas em uma sala com temperatura controlada entre 21° e 24° C e umidade entre 40% e 60%, entre às 14h00 e 18h00, afim de evitar as variações do ciclo circadiano.

### Avaliação dos índices autonômicos

A avaliação da modulação autonômica seguiu os procedimentos de padronização estabelecidos previamente na literatura<sup>16</sup>. A FC foi registrada batimento a batimento por

meio do cardiofrequencímetro Polar® V800, com o paciente em posição supina, em repouso, acordado e em respiração espontânea por 30 minutos<sup>18</sup>.

Inicialmente as séries de intervalos RR foram filtradas por via manual e, posteriormente, por via digital com um filtro moderado para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, utilizando o *software* Kubios HRV Standard – versão 3.0.0 (Kubios, *Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finlândia*). Para análise dos dados foram utilizados 1000 intervalos RR consecutivos do período mais estável da série. Foram utilizados para análise da VFC índices não lineares obtidos pela análise de flutuação depurada de tendência (Detrended Fluctuation Analysis - DFA), análise simbólica e Entropia de Shannon (ES).

Para o DFA foram calculados o DFA total, o expoente fractal de curto prazo, correspondente ao período de 4 a 11 batimentos (alfa 1), e o expoente fractal de longo prazo, correspondente aos períodos acima de 11 batimentos (alfa 2)<sup>19</sup>. Para analisar o DFA foi utilizado um *software* disponível na PhysioNet (<http://www.physionet.org/>).

Pela análise simbólica foram obtidos os índices 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%, que são agrupamentos representando: padrões sem variação [0V] (três símbolos iguais); padrões com uma variação [1V] (dois símbolos subsequentes iguais e outro diferente); padrões com duas variações similares [2LV] (três símbolos formando uma rampa ascendente ou descendente); e padrões com duas variações diferentes [2ULV] (três símbolos formando um pico ou um vale) e, por fim, foi obtida também a ES. A obtenção destes índices foi realizada por meio do *software Symbolic Analysis fast version* – versão 4.0 (*Universita' degli Studi di Milano, Itália*)<sup>20</sup>.

### **Protocolo de reabilitação cardiovascular**

O PRC foi realizado com frequência de três vezes semanais em dias alternados, com duração de aproximadamente 60 minutos por sessão, em um ambiente com

temperatura controlada entre 21° a 24°C e foi composto pelas etapas: repouso inicial (estágio 1; 5min), estágio de aquecimento (estágio 2; 15min), estágio de resistência aeróbia (estágio 3; 30min) e estágio de relaxamento (estágio 4; 10min)<sup>15</sup>. O programa foi desenvolvido em um centro de estudos e atendimento, de uma instituição pública de ensino superior. Todos os atendimentos ocorriam de modo supervisionado por professores e alunos de pós-graduação.

A intensidade de treinamento foi determinada individualmente para cada paciente utilizando a reserva de FC<sup>21</sup> e a intensidade de treinamento foi fixada entre 40% a 70% da reserva de FC para pacientes com diagnóstico de DCV, pulmonares ou metabólicas, e 60% a 80% da reserva de FC para pacientes com presença exclusiva de fatores de risco.

### **Identificação dos sinais e sintomas**

Para monitorização da ocorrência de sinais/sintomas foram considerados os mais frequentes nos PRC<sup>10</sup>, sendo para sintomas: fadiga, dor muscular em membro periféricos, angina estável, tontura, câimbra e náusea (avaliados por *checklist* ao final de cada fase da sessão), e para sinais: alterações de pulso, aumentos anormais da pressão sistólica e/ou diastólica durante exercício (valores registrados  $\geq 200/120$  mmHg)<sup>22</sup>, taquipneia ( $\geq 20$  respirações por minuto durante período de repouso/recuperação) e palidez (observado ou mensurado por terapeutas treinados para essa finalidade).

A monitorização dos sinais/sintomas foi realizada ao longo de 24 sessões após a primeira e a segunda sequência de avaliação autonômica (Figura 1). Os sinais e sintomas foram contabilizados por sessão, independentemente do número de vezes em que o mesmo sinal ou sintoma ocorreu durante o mesmo dia de atendimento<sup>9</sup>.

## **Análise de dados**

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis de caracterização da amostra foram apresentadas em média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil. A esfericidade dos dados foi verificada pelo teste de Mauchly, e quando a esfericidade foi violada, a correção de Greenhouse-Geiser foi aplicada.

A comparação entre os diferentes momentos da quantidade de sinais e sintomas e dos índices autonômicos [ES, 0V%, 1V%, 2LV%, 2ULV%, DFA Total, Alfa 1 e Alfa 2] foi realizada pela ANOVA de medidas repetidas e quando significantes a diferença entre os momentos foi determinada pelo Post-hoc de Bonferroni. As medidas do tamanho de efeito foram obtidas por meio do *eta-squared* (baixo efeito para valores  $\leq 0,059$ ; moderado efeito para valores de 0,06 a 0,13; e alto efeito para valores de  $\geq 0,14$ )<sup>23</sup>.

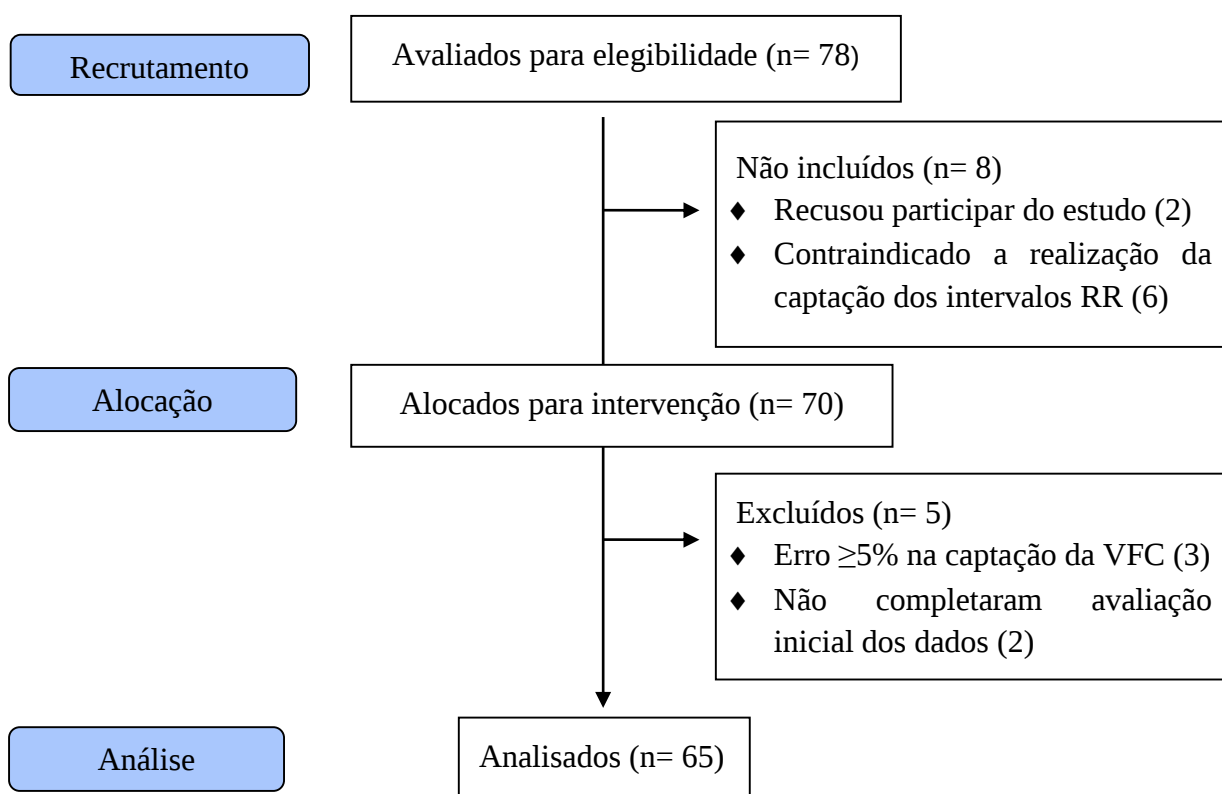
Na presença de indivíduos que não possuísem dados após os 8 meses de acompanhamento, por desistência na participação no PRC ou impossibilidade de realizar as avaliações por questões pessoais, foi aplicada uma análise de intenção de tratamento em suas variáveis. Onde os valores foram duplicados a partir das informações obtidas na primeira sequência de avaliação<sup>24</sup>, prévia aos 8 meses de acompanhamento.

O cálculo da variação dos parâmetros autonômicos e dos sinais e sintomas entre os momentos de avaliação (avaliação inicial e pós 8 meses), foi obtido por meio do  $\Delta$ , que representa a diferença entre o momento final subtraído do momento inicial. A correlação de Spearman foi utilizada para obtenção das relações entre  $\Delta$  do número de sinais e sintomas dos pacientes e  $\Delta$  das variáveis avaliadas. Não foi possível aplicar a regressão linear nos dados, pois estes não respeitaram os critérios necessários para aplicação do teste (dispersão linear dos dados e homocedasticidade).

Os resultados foram discutidos no nível de 5% de significância e a análise dos dados foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* – versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA).

## RESULTADOS

Foram recrutados para participação do estudo 78 pacientes do PRC. Destes, 8 não foram incluídos, pois 6 possuíam contraindicações para realizar a avaliação autonômica por meio da captação dos intervalos RR com o cardiofrequencímetro e 2 pacientes se recusaram a participar do estudo. Assim, foram alocados 70 indivíduos na amostra, sendo que 5 foram excluídos. Desses pacientes excluídos, três apresentaram mais de 5% de erro na série de intervalos RR e dois deles não completaram a avaliação inicial dos dados. Portanto, a amostra final foi constituída por 65 pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma de participantes do estudo

Na Tabela 1 observamos os dados de caracterização clínica e física dos pacientes deste estudo. A amostra foi composta por pacientes com média de idade de  $64,26 \pm 11,73$  anos, com sobrepeso ( $28 \text{ kg/m}^2$ ) e tempo de participação no PRC de 5 anos em média. O

diagnóstico clínico mais recorrente dos participantes foi o de ICO, e os fatores de risco mais prevalentes foram HA, histórico familiar e hipercolesterolemia. Quanto à medicação observa-se o predomínio de antiagregante plaquetários, estatinas, beta bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina II.

**Tabela 1.** Características clínicas e físicas dos pacientes (n = 65)

| <b>Variáveis</b>            |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| Idade (anos)                | 64,26 ± 11,73<br>66 [57,50 – 72,00]    |
| Sexo [% (n)]                | 44,6 (29) mulheres                     |
| Peso (Kg)                   | 76,08 ± 14,40<br>75,40 [64,95 – 85,55] |
| Altura (m)                  | 1,64 ± 0,09<br>1,65 [1,57 – 1,72]      |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )    | 28,13 ± 4,11<br>28,16 [25,63 – 30,73]  |
| Tempo de PRC (anos)         | 5,96 ± 6,06<br>5 [0,00 – 10,50]        |
| Diagnóstico Clínico [% (n)] |                                        |
| ICO                         | 66,20 (43)                             |
| PV                          | 18,50 (12)                             |
| Outras DCV                  | 15,40 (10)                             |
| Fatores de risco [% (n)]    |                                        |
| Hipertensão Arterial        | 83,10 (54)                             |
| Histórico Familiar          | 75,40 (49)                             |
| Hipercolesterolemia         | 63,10 (41)                             |
| Diabetes <i>Mellitus</i>    | 38,50 (25)                             |
| Estresse Excessivo          | 38,50 (25)                             |
| Hipertrigliceridemia        | 32,30 (21)                             |

|                                          |            |
|------------------------------------------|------------|
| Tabagismo                                | 6,20 (4)   |
| Comorbidades [% (n)]                     |            |
| Distúrbios Ortopédicos                   | 36,90 (24) |
| Distúrbios Cardíacos                     | 18,50 (12) |
| Distúrbios Neurológicos                  | 13,80 (9)  |
| Distúrbios Metabólicos                   | 10,80 (7)  |
| Distúrbios Respiratórios                 | 6,20 (4)   |
| Outros Distúrbios                        | 24,60 (16) |
| Medicamentos em uso [% (n)]              |            |
| Antiagregante Plaquetário                | 72,30 (47) |
| Estatina                                 | 66,20 (43) |
| Beta Bloqueador                          | 66,20 (43) |
| IECA II                                  | 60,00 (39) |
| Hipoglicemiante                          | 27,70 (18) |
| Bloqueador de Canais de $\text{Ca}^{2+}$ | 24,60 (16) |
| Diurético                                | 26,20 (17) |
| Vasodilatador                            | 23,10 (15) |
| Digitálico                               | 7,70 (5)   |
| Antiarrítmico                            | 7,70 (5)   |
| Anti-Isquêmico                           | 4,60 (3)   |
| Antagonista de Aldosterona               | 3,10 (2)   |

Valores expressos em: média±desvio padrão; mediana [intervalo interquartil (25% – 75%)] ou porcentagem e número total. **Legenda:** n = número de participantes; Kg = quilogramas; m = metros; IMC = índice de massa corporal; % = porcentagem; PRC = programa de reabilitação cardiovascular; ICO = insuficiência coronariana; PV = trabalho preventivo ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares; DCV = doenças cardiovasculares; IECA II = Inibidores da enzima conversora de angiotensina II;  $\text{Ca}^{2+}$  = cálcio.

A Tabela 2 apresenta os valores das comparações entre os momentos avaliados dos sinais e sintomas e dos índices não lineares da VFC. Foi necessário aplicar a intenção de tratamento nos dados de 10 pacientes, que por motivos diversos não completaram

alguma etapa da segunda sequência de avaliações. Após os 8 meses de realização do PRC, foi observado que houve uma redução significativa (p valor 0,000; tamanho de efeito alto) na ocorrência dos sinais e sintomas dos pacientes durante as sessões do PRC. Entretanto, quanto aos valores dos índices não lineares, não houveram modificações significantes ao longo da realização do programa.

**Tabela 2.** Comparações entre os sinais e sintomas e índices não lineares da VFC após 8 meses de participação em um PRC (n = 65)

|                                 | Média | Erro padrão | p valor | Eta Squared | Tamanho de efeito |
|---------------------------------|-------|-------------|---------|-------------|-------------------|
| Quantidade de sinais e sintomas |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 6,26  | 0,86        | 0,000*  | 0,230       | Alto              |
| 2ª avaliação                    | 3,18  | 0,50        |         |             |                   |
| Entropia de Shannon             |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 3,17  | 0,07        | 0,739   | 0,002       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 3,19  | 0,06        |         |             |                   |
| 0V%                             |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 37,36 | 2,23        | 0,846   | 0,001       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 36,95 | 1,89        |         |             |                   |
| 1V%                             |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 40,88 | 1,10        | 0,193   | 0,026       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 42,27 | 0,92        |         |             |                   |
| 2LV%                            |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 4,61  | 0,53        | 0,846   | 0,001       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 4,50  | 0,47        |         |             |                   |
| 2ULV%                           |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 17,14 | 1,49        | 0,534   | 0,006       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 16,27 | 1,32        |         |             |                   |
| DFA Total                       |       |             |         |             |                   |
| 1ª avaliação                    | 0,95  | 0,01        | 0,538   | 0,006       | Baixo             |
| 2ª avaliação                    | 0,94  | 0,01        |         |             |                   |

**Alfa 1**

|              |      |      |       |       |       |
|--------------|------|------|-------|-------|-------|
| 1ª avaliação | 0,98 | 0,03 | 0,243 | 0,021 | Baixo |
| 2ª avaliação | 1,01 | 0,02 |       |       |       |

**Alfa 2**

|              |      |      |       |       |       |
|--------------|------|------|-------|-------|-------|
| 1ª avaliação | 0,90 | 0,01 | 0,252 | 0,020 | Baixo |
| 2ª avaliação | 0,88 | 0,01 |       |       |       |

\* =  $p < 0.05$ . **Legenda:** 0V% = padrões simbólicos sem variação; 1V% = padrões simbólicos com uma variação; 2LV% = padrões simbólicos com duas variações similares; 2ULV% = padrões simbólicos com duas variações diferentes; Alfa 1 = expoente fractal de curto prazo; Alfa 2 = expoente fractal de longo prazo.

Quanto as análises de correlação do  $\Delta$  de ocorrência de sinais e sintomas com o  $\Delta$  dos índices não lineares da VFC, foi observado a ausência de correlações significantes das variáveis, com exceção da ES com o surgimento dos sinais e sintomas.

**Tabela 3.** Correlações entre  $\Delta$  dos índices não lineares da VFC com  $\Delta$  do surgimento de sinais e sintomas, após 8 meses de PRC

|                            | $\Delta$ Entropia de Shannon | $\Delta$ 0V%     | $\Delta$ 1V%       | $\Delta$ 2LV%      | $\Delta$ 2ULV%     | $\Delta$ DFA Total | $\Delta$ Alfa 1    | $\Delta$ Alfa 2    |
|----------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| $\Delta$ Sinais e Sintomas | - 0,283<br>(0,022*)          | 0,166<br>(0,185) | - 0,150<br>(0,233) | - 0,116<br>(0,356) | - 0,108<br>(0,392) | - 0,056<br>(0,659) | - 0,065<br>(0,608) | - 0,025<br>(0,845) |

Valores expressos em: coeficiente de correlação (p valor). \* =  $p < 0.05$ . **Legenda:**  $\Delta$  = delta (diferença Pós 8 meses - Inicial); 0V% = padrões simbólicos sem variação; 1V% = padrões simbólicos com uma variação; 2LV% = padrões simbólicos com duas variações similares; 2ULV% = padrões simbólicos com duas variações diferentes; Alfa 1 = expoente fractal de curto prazo; Alfa 2 = expoente fractal de longo prazo.

**DISCUSSÃO**

O presente estudo identificou a presença de correlação negativa entre a ES com o surgimento de sinais e sintomas analisados ao longo do acompanhamento de um PRC. Isto indicou que pacientes com menor complexidade do seu sistema autonômico cardíaco apresentaram maior ocorrência de sinais e sintomas. Os demais índices da dinâmica não linear da FC não apresentaram correlações significantes. Ainda, todos os índices utilizados não apresentaram mudanças significantes após 8 meses de tratamento no PRC, o que pode indicar a estabilização do quadro autonômico destes indivíduos, e associado

a isso, houve redução significativa na ocorrência de sinais e sintomas, o que pode nos indicar uma melhora no quadro clínico destes pacientes.

Os pacientes inseridos no PRC analisado eram predominantemente indivíduos acima de 64 anos, com sobrepeso e com diagnóstico clínico de ICO. Essas características estão de acordo com aquelas observadas em participantes de PRC descritas na literatura<sup>25-27</sup>. A média do tempo de participação no PRC foi de 5,96 anos, indicando um bom nível de engajamento ao tratamento por estes indivíduos e que estes se encontraram na fase III dos PRC, que é também denominada de fase de manutenção.

Quando comparadas as incidências de sinais e sintomas prévio e após 8 meses de participação no PRC, observamos que houve uma redução significativa da quantidade relatada/observada, o que pode indicar melhora na condição clínica dos pacientes. A queda em praticamente metade do valor inicial de sinais e sintomas ( $6,26 \pm 0,86$  vs.  $3,18 \pm 0,50$ ), é um indicador direto de como a prática de exercícios supervisionados, mesmo em fase de manutenção, é capaz de promover efeitos benéficos nos pacientes. Este fato pode ser explicado pela continua adaptação do organismo à prática de exercícios, como é apontado pela literatura<sup>14</sup>. É importante destacar ainda que os exercícios são realizados em faixas de intensidade seguras e efetivas aos pacientes cardiopatas<sup>28</sup>.

Assim, mesmo considerando que a grande maioria dos pacientes participava das atividades no PRC há alguns anos, portanto se encontravam em fase de manutenção do tratamento, o programa ainda foi capaz de gerar o contínuo efeito de melhora clínica nestes indivíduos, o que à longo prazo pode evitar o aparecimento precoce de complicações induzidas pelo curso natural das doenças cardiovasculares<sup>29</sup>.

Já em relação à dinâmica não linear da FC, não foram observadas variações significantes dos seus valores após o período de acompanhamento. O que pode estar relacionado ao descrito acima, ou seja, como os pacientes em sua maioria já se

encontravam em fase de manutenção do tratamento, impactos com significância estatística na modulação autonômica cardíaca não foram gerados.

A literatura descreve que o treinamento físico promove melhoras significantes na complexidade e na variabilidade da FC<sup>6,30,31</sup>, entretanto a maioria dos pacientes analisados nesse estudo são indivíduos que estão no PRC a um longo tempo ( $5,96 \pm 6,06$ ) e os ganhos autonômicos foram menos expressivos.

Apesar de não ter ocorrido melhora na dinâmica da FC, a própria manutenção destes índices indica que não houve declínio da complexidade e fractalidade da FC, o que é relevante clinicamente, pois indivíduos diagnosticados com doenças cardiovasculares tendem a apresentar piores condições na dinâmica da FC, com redução da sua complexidade e fractalidade<sup>32,33</sup>.

Nossos dados ainda apontam que houve correlação significativa apenas entre a variação do surgimento de sinais e sintomas e a variação observada na ES. Essa entropia está relacionada com a complexidade das informações globais da modulação autonômica cardíaca<sup>33</sup>, desse modo, um indivíduo com menor complexidade está mais propenso a desenvolver algum tipo de sinal ou sintoma durante o PRC. Sendo assim, este índice se torna uma variável que deve ser levada em consideração na avaliação de nossos pacientes, já que fatores naturais, como o envelhecimento<sup>34</sup>, levam à redução da complexidade da resposta do nosso sistema autonômico, o que tornaria este paciente um indivíduo em maior risco de apresentar sinais e sintomas.

Considerado tudo o que foi exposto, podemos reafirmar os benefícios que a prática de exercícios físicos dentro dos PRC é capaz de gerar. E que mesmo para aqueles indivíduos que já exercem a atividade a maior tempo, ainda é possível a obtenção de ganhos ao seu organismo, já que a própria estabilização das respostas autonômicas podem

ser um indicativo de redução da evolução gradual e natural das DCV. Levando a crer que estes indivíduos podem permanecer clinicamente estáveis por um período maior.

Como fator limitante do estudo, podemos apontar que as análises foram feitas em um único PRC, portanto generalizações devem ser vistas com cuidado. Além disso, não foi realizado um acompanhamento diário dos valores da dinâmica da FC, o que permitiria avaliar se flutuações diárias podem estar correlacionadas com o surgimento destes sinais e sintomas, nos fornecendo informações com maior grau de especificidade.

Acreditamos que estudos futuros possam ser realizados afim de acompanhar por um período maior de tempo estes pacientes, para que sejam verificadas se mudanças no perfil da dinâmica na linear da FC ao longo dos anos pode estar ligada a maiores riscos destes pacientes dentro do ambiente do PRC, e também quanto ao risco de mortalidade dessa população.

Os resultados deste estudo permitem concluir que o PRC realizado foi capaz de promover a manutenção da dinâmica não linear da FC e reduzir o número de ocorrência de sinais e sintomas. Apesar de não ter ocorrido correlação significantes entre a maioria dos índices que expressam a dinâmica da FC e o surgimento de sinais e sintomas, a variável ES, apresentou resultados significantes. O que apontou a presença de significativa correlação negativa entre o surgimento de sinais e sintomas e a complexidade da FC. Servindo como um indicador que pode nos auxiliar clinicamente durante a avaliação de pacientes, para identificação de indivíduos em maior risco durante a prática dos PRC.

## **REFERÊNCIAS**

1. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. Handb Clin Neurol. 1st ed. 2019;160:407–18.
2. Takahashi ACM, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da 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.
3. Rezende Barbosa MPC, Júnior JN, Cassemiro BM, Bernardo AFB, Silva AKF, Vanderlei FM, et al. Effects of functional training on geometric indices of heart rate variability. *J Sport Heal Sci*. 2016;5(2):183–9.
4. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal*. 2017;5:258.
5. Poddar MG, Kumar V, Sharma YP. Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *J Med Eng Technol*. 2015;39(6):331–41.
6. Turri-Silva N, Garner DM, Moosavi SH, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD, Netto Junior J, et al. Effects of resistance training protocols on nonlinear analysis of heart rate variability in metabolic syndrome. *Brazilian J Med Biol Res*. 2018;51(8):1–9.
7. Jug B, Vasić D, Novaković M, Avbelj V, Rupert L, Kšela J. The Effect of Aquatic Exercise Training on Heart Rate Variability in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):251.
8. Ades PA, Coello CE. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. *Med Clin North Am*. 2000;84(1):251–65.
9. 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.
10. 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 Ciências da Saúde*. 2006;13(2):69–74.

11. Vicent L, Martínez-Sellés M. Circadian rhythms, cardiac arrhythmias and sudden death. *Front Biosci - Landmark*. 2021;26(11):1305–11.
12. Halliday BP, Lota AS, Prasad SK. Sudden death risk markers for patients with left ventricular ejection fractions greater than 40%. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):516–21.
13. Jakovljevic DG. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Exp Gerontol*. 2018;109:67–74.
14. Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, Wasfy MM, et al. Exercise-Induced Cardiovascular Adaptations and Approach to Exercise and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1453–70.
15. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKF, Christófaro DGD, et al. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to preverse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Med*. 2019;98(24):e15700.
16. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva E, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther*. 2019;S1413-3555(18):30797–4.
17. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a ed. São Paulo; 2016. 1–188 p.
18. Rezende Barbosa MPC, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Comparison of Polar ® RS800G3 TM heart rate monitor with Polar ® S810i TM and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112–7.
19. Vuksanović V, Gal V. Nonlinear and chaos characteristics of heart period time

- series: healthy aging and postural change. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2005;121:94–100.
20. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282–91.
  21. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a “longitudinal” study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35:307–15.
  22. American College of Sports Medicine (ACSM). Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Tradução Giuseppe Taranto; 2007.
  23. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: Effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ.* 2013;12(3):345–51.
  24. Shao J, Zhong B. Last observation carry-forward and last observation analysis. *Stat Med.* 2003;22(15):2429–41.
  25. Schürmann J, Noack F, Bethge S, Heinze V, Schlitt A. Patients with heart failure during and after inpatient cardiac rehabilitation. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:49–58.
  26. Zanini M, Nery RM, Lima JB, Buhler RP, Silveira AD, Stein R. Effects of Different rehabilitation protocols in inpatient cardiac rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2019;39(6):E19–25.
  27. Chen YW, Wang CY, Lai YH, Liao YC, Wen YK, Chang ST, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Med.* 2018;97(4):e9629.
  28. Herdy A, López-Jiménez F, Terzic C, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South

- American Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation. *Ethn Dis.* 2012;22:422–31.
29. Feng W, Ji W, Wang Y, Gong Q, Li S, Liu Y, et al. Impact of elevated systolic blood pressure levels on mortality and life expectancy in southeast chinese residents. *Iran J Public Health.* 2021;50(10):1993–2001.
  30. Rezende Barbosa MPC, Vanderlei LCM, Neves LM, Takahashi C, Torquato PRS, Fortaleza ACS, et al. Impact of functional training on geometric indices and fractal correlation property of heart rate variability in postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrolcardiol.* 2018;23(1):e12469.
  31. Picard M, Tauveron I, Magdasy S, Benichou T, Bagheri R, Ugbole UC, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251863.
  32. Koichubekov BK, Sorokina MA, Laryushina YM, Turgunova LG, Korshukov I V. Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2018;67(3):174–9.
  33. Godoy MF. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *J Cardiol Ther.* 2016;3(3):528–33.
  34. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, Casali KR, Porta A, Montano N. Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging. *PLoS One.* 2011;6(4):e19002

## *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 SatO<sub>2</sub>. 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 significativamente 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.