

Fidedignidade intra e interdias do teste de exercício de quatro segundos

Claudio Gil Soares de Araújo¹, Djalma Rabelo Ricardo² e Marcos Bezerra de Almeida²

RESUMO

O teste de exercício de quatro segundos (T4s) é validado farmacologicamente para a avaliação da função vagal cardíaca e consiste em pedalar, o mais rápido possível, um cicloergômetro sem carga do quarto ao oitavo segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. Um índice vagal cardíaco (IVC) adimensional é obtido pelo quociente entre a duração dos ciclos cardíacos (intervalos RR no eletrocardiograma) imediatamente antes e o mais curto do exercício. Objetivou-se determinar a fidedignidade inter e intradia do T4s e a necessidade de realizar duas tentativas, conforme descrito no protocolo original. No estudo 1, analisou-se prospectivamente a fidedignidade interdias dos resultados de 15 indivíduos assintomáticos (28 ± 6 anos) submetidos ao T4s por cinco dias seguidos, sendo realizadas duas tentativas a cada dia. Para determinar a fidedignidade intradia do IVC, foram realizadas, randomicamente em um dos dias, nove tentativas consecutivas do T4s. No estudo 2, calculou-se, retrospectivamente, a fidedignidade intradia do IVC de 1.699 indivíduos (47 ± 17 anos) em duas tentativas. O IVC apresentou elevada fidedignidade intradia e interdias ($r_i = 0,92$; IC 95% = 0,84 a 0,97 e $r_i = 0,77$; IC 95% = 0,49 a 0,92, respectivamente) no estudo 1, assim como, no estudo 2 ($r_i = 0,89$; IC 95% = 0,88 a 0,90). Apesar da elevada fidedignidade, havia mínimas diferenças entre as médias (média \pm EPM = $1,32 \pm 0,01$ vs. $1,37 \pm 0,01$; $p < 0,001$), sendo que em apenas 15% dos casos essa diferença foi maior do que 0,20, não representando, assim, maior

relevância clínica. Verificou-se, ainda, que, em 65% das observações, a segunda tentativa foi considerada a melhor e que a realização de apenas uma induziria a erros de interpretação clínica em 27% dos dados. Em síntese, este estudo demonstrou a elevada fidedignidade do IVC avaliado pelo T4s, além de justificar a necessidade de realizar duas tentativas consecutivas em seu protocolo.

Palavras-chave: Teste de quatro segundos. Exercício físico. Frequência cardíaca. Tônus vagal cardíaco. Fidedignidade.

RESUMEN

Fidelidad intra e interdiana del test de ejercicio de 4 segundos

El test de 4 segundos (T4s) es validado farmacológicamente para la evaluación de la función vagal cardíaca y consiste en pedalear lo más rápido posible en cicloergómetro sin carga del cuarto al octavo segundo de una apnea inspiratoria máxima de 12 segundos de duración. Un índice vagal cardíaco (IVC) dimensionable, obtenido por el cociente entre la duración de dos ciclos cardíacos (intervalo RR del electrocardiograma) inmediatamente antes y en lo más corto del ejercicio. Objetivamos determinar la fidelidad inter e intradiaria del T4s y la necesidad de realizar las dos tentativas, conforme a lo descrito en el protocolo original. En el estudio 1, analizamos prospectivamente la fidelidad interdías de los resultados de 15 individuos asintomáticos (28 ± 6 años) sometidos al T4s por cinco días seguidos, realizándose dos tentativas cada día. Para determinar la fidelidad intradiaria del IVC, fueron realizadas ramdomizadamente en unos dos días, nueve tentativas consecutivas del T4s. En el estudio 2, calculamos retrospectivamente la fidelidad intradiaria del IVC de 1699 individuos (47 ± 7 años) en dos tentativas. El IVC presentó una elevada fidelidad intradiaria e interdiana ($r_i = 0,92$; IC 95% = 0,84 a 0,97 y $r_i = 0,77$; IC 95% = 0,49 a 0,92, respectivamente) en el estudio 1, así como, en el estudio 2 ($r_i = 0,89$; IC 95% = 0,88 a 0,90). A pesar de la elevada fidelidad, había mínimas diferencias entre las medias (media \pm EPM = $1,32 \pm 0,01$ contra $1,37 \pm 0,01$; $p < 0,001$), sien-

1. Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro, RJ, CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício – Rio de Janeiro, RJ.

2. Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 12/7/03

Aceito em 22/9/03

Endereço para correspondência:

Dr. Claudio Gil S. Araújo
Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX (www.clinimex.com.br)
Rua Siqueira Campos, 93/101
22031-070 – Rio de Janeiro, RJ
E-mail: cgaraujo@iis.com.br

do que em apenas 15% de los casos esta diferencia fué mayor que 0,20, no representando así, mayor relevancia clínica. Verificamos así que en el 65% de las observaciones, la segunda tentativa fué considerada la mejor y que la realización de apenas una tentativa induciría a un error de interpretación clínica en un 27% de los casos. En síntesis, este estudio demostró la elevada fidelidad del IVC evaluado por el T4s, además de justificar la necesidad de realizarse dos tentativas consecutivas en su protocolo.

Palabras clave: Test de 4 segundos. Ejercicio físico. Frecuencia cardíaca. Tono vagal cardíaco. Fidelidad.

INTRODUÇÃO

O comportamento da frequência cardíaca (FC) nos transientes do exercício tem sido alvo de inúmeros estudos nos últimos anos¹⁻⁴, denotando a relevância de sua interpretação clínica e fisiológica. A modulação da FC é mediada pelos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA), sendo sua integridade associada a diminuição no risco de mortalidade por eventos cardíacos^{5,6}.

Em estudo conduzido por Nolan *et al.*⁷, constatou-se que pacientes com insuficiência cardíaca (moderada e grave) com comprometimento da função autonômica apresentaram taxa de mortalidade quase 10 vezes maior do que seus pares que possuíam a atividade parassimpática próxima aos valores normais. Esses resultados corroboram a impressão de que a medida da atividade vagal cardíaca é um potente e independente indicador prognóstico⁵.

Muitos procedimentos fisiológicos e clínicos têm sido propostos para avaliar a condição autonômica⁸⁻¹¹. Dentre estes, podemos destacar o teste de exercício de quatro segundos (T4s), proposto originalmente por Araújo *et al.*¹². O T4s objetiva avaliar, indiretamente, o tônus vagal cardíaco através do transiente inicial da frequência cardíaca em um exercício dinâmico súbito realizado em apnéia¹³. Este teste, validado farmacologicamente, vem sendo aplicado nas áreas de investigação clínica e medicina do exercício, demonstrando ser extremamente útil, não só como um instrumento de diagnóstico^{14,15}, como também no acompanhamento longitudinal da atividade parassimpática cardíaca¹⁶.

Dessa forma, dentro de uma perspectiva de consolidação do procedimento, seria importante determinar a consistência e a reprodutibilidade do T4s em avaliar a condição autonômica vagal cardíaca dentro de um espectro amostral heterogêneo. Por conseguinte, os objetivos deste estudo foram determinar a fidedignidade inter e intradia da medida do tônus vagal cardíaco pelo T4s e a necessidade de realizar duas tentativas, conforme descrito no protocolo original.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para atender aos objetivos propostos, foram analisados os resultados coletados em dois laboratórios distintos, apresentados separadamente, com vistas a melhor compreensão dos procedimentos experimentais utilizados. Em adição, todos os testes e as respectivas medidas e interpretações foram realizados por avaliadores experientes no protocolo do T4s, seguindo rigorosamente sua padronização. Os indivíduos submetidos ao T4s leram e assinaram antes um termo de consentimento.

O teste de exercício de quatro segundos – T4s

O objetivo do T4s é avaliar isoladamente a integridade do ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo através do transiente inicial da FC durante a transição repouso-exercício. O T4s consiste em pedalar, o mais rápido possível, um cicloergômetro sem carga, do 4º ao 8º segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. São dados quatro comandos consecutivos a cada quatro segundos: a) realizar uma inspiração máxima e rápida pela boca e manter-se em apnéia; b) pedalar o mais rápido possível; c) parar bruscamente de pedalar, e d) expirar normalmente.

Para minimizar as respostas antecipatórias aos comandos, o indivíduo não deve visualizar o cronômetro nem o eletrocardiograma, de onde se obtém um traçado contínuo de única derivação de ECG (usualmente, CC₅ ou CM₅) durante 35 segundos a 25mm/s de velocidade, iniciado cinco segundos antes do comando para a inspiração máxima.

Para a determinação da magnitude do tônus vagal, são identificados no traçado eletrocardiográfico o intervalo RR imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que for mais longo (RRB), e o mais curto durante o exercício, geralmente o último (RRC). O quociente ou a razão entre esses dois intervalos indica o índice vagal cardíaco (IVC), um índice adimensional, no T4s.

São realizadas duas tentativas consecutivas com intervalo de um a dois minutos entre ambas, normalmente mais do que o suficiente para que a frequência cardíaca retorne ao nível de repouso, sendo escolhido o valor mais alto de IVC dentre as duas tentativas como representativo do tônus vagal cardíaco do indivíduo.

Estudos metodológicos anteriores com o T4s mostraram que o valor de IVC independe da presença ou ausência de resistência oposta ao movimento dos pedais¹⁷, pelo fato de o exercício ser realizado de forma ativa ou passiva¹⁸ ou mesmo se com membros inferiores ou superiores¹⁹.

Estudo 1

Para avaliarmos a fidedignidade do T4s, foram analisados prospectivamente os resultados de 15 indivíduos (oito

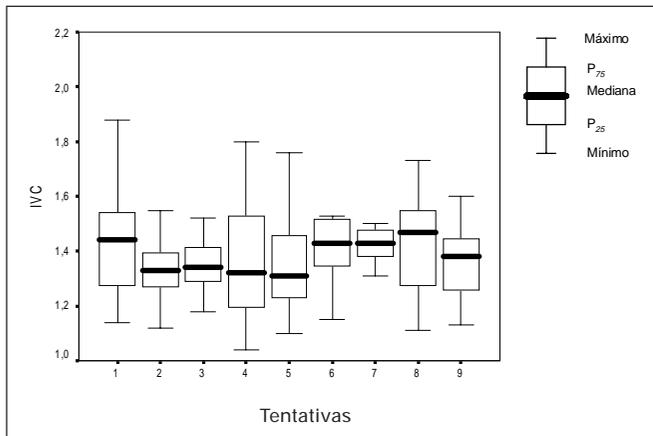


Fig. 1 – Fidedignidade intradia do estudo 1

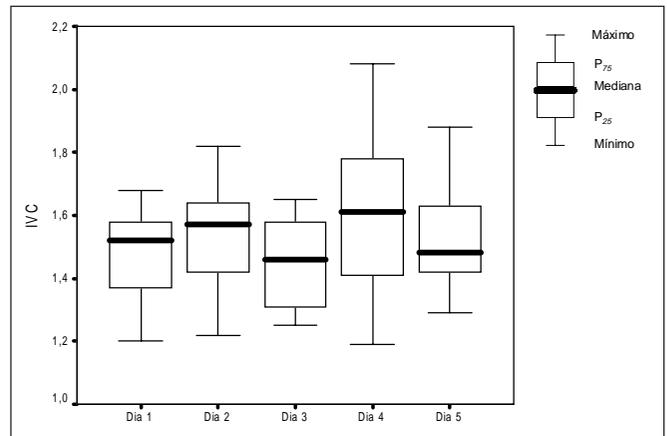


Fig. 2 – Fidedignidade interdias do estudo 1

mulheres) e 13 indivíduos (seis mulheres) para intra e interdias, respectivamente, considerados assintomáticos, com idade de 28 ± 6 (21 a 42) anos, que participaram voluntariamente do estudo realizado em um laboratório.

Os dados foram obtidos em um eletrocardiografo 380B (Siemens, Alemanha) de derivação única (CC_3), a uma velocidade de 25mm/s, o T4s realizado em um cicloergômetro de frenagem mecânica *Monark*. A medida dos intervalos RR nos traçados foi feita por um único avaliador, experiente na técnica, com resolução de 10ms.

Os indivíduos foram convidados a permanecer em repouso em uma sala por um período aproximado de cinco minutos antes de se iniciarem os protocolos de testagem. O T4s foi repetido durante cinco dias consecutivos, sempre à mesma hora do dia, com o objetivo de determinarmos a fidedignidade interdias. A fidedignidade intradia foi investigada em nove tentativas consecutivas realizadas em um dos cinco dias, randomicamente selecionado para cada um dos indivíduos.

Estudo 2

Em uma segunda análise, a fidedignidade intradia foi determinada, retrospectivamente, a partir dos resultados de 1.699 indivíduos (613 mulheres), com idade de 47 ± 17 (oito a 85) anos, incluindo indivíduos com distintas condições clínicas e condições físicas (inclusive atletas), que compareceram espontaneamente para uma detalhada avaliação médico-funcional entre 1994 e 2003, em um dos laboratórios.

Para essa análise, utilizou-se um eletrocardiografo *TEC 7100* (Nihon-Kohden, Japão), nos exames realizados até 2001 e um eletrocardiografo digital com *software* específico (*ErgoPC Elite* versão 3.2.1.5, Micromed, Brasil), nos exames de 2001 em diante, ambos em derivação única (CC_5 ou CM_5), registrada à velocidade de 25mm/s, e um cicloer-

gômetro de frenagem eletromagnética *Cateye* modelo *Ergociser EC 1600* (CatEye, Japão). A medida da duração dos intervalos RR nos traçados eletrocardiográficos foi feita por avaliadores experientes na técnica utilizando resolução de 10ms.

Com o objetivo de verificar a reprodutibilidade do T4s em indivíduos com diferentes magnitudes de tônus vagal cardíaco, ordenamos os valores em função do IVC da segunda tentativa e, em seguida, utilizamos pontos de corte definidos arbitrariamente em nosso banco de dados, *i.e.*, menor que 1,20, entre 1,20 e 1,70 e maior que 1,70, para hipotônico vagal, normal e hipertônico (vagotônico), respectivamente (dados não publicados).

Análise estatística

O coeficiente de correlação intraclasse foi utilizado nos estudos para quantificar o grau de associação entre as tentativas. Em adendo, para a comparação das médias foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas e teste *t* emparelhado (para os estudo 1 e estudo 2, respectivamente). Consideraram-se 5% como nível de significância e o intervalo de confiança de 95% para todos os resultados.

RESULTADOS

Estudo 1 – O IVC obtido no T4s demonstrou elevada fidedignidade intradia e interdias, como pode ser observado pelos coeficientes de correlação intraclasse ($r_1 = 0,92$; IC 95% = 0,84 a 0,97 e $r_1 = 0,77$; IC 95% = 0,49 a 0,92, respectivamente). Estes resultados foram ratificados pela ANOVA, não sendo identificadas diferenças entre as tentativas ($p > 0,10$) (figuras 1 e 2).

Estudo 2 – Sob um espectro amostral maior e mais heterogêneo, o IVC obtido pelo T4s apresentou considerável associação entre as duas tentativas ($r_1 = 0,89$; IC 95% = 0,88 a 0,90), atestando, mais uma vez, a sua reprodutibili-

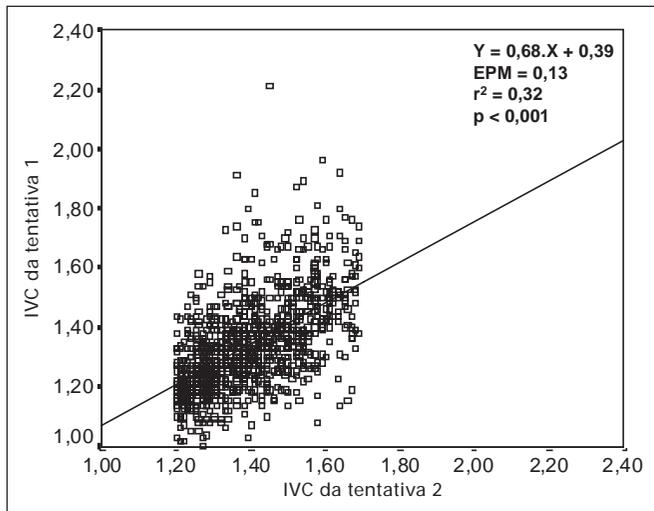


Fig. 3 – Associação entre duas tentativas consecutivas do T4s para os valores de indivíduos classificados como normais – 1,20 a 1,70 – na segunda tentativa (estudo 2)

dade (figura 3). Contudo, o teste *t* evidenciou diferenças entre as médias (média ± EPM = 1,32 ± 0,01 vs 1,37 ± 0,01; *p* < 0,001), sendo que em apenas 15% dos casos esta diferença foi maior do que 0,20 (figura 4). Verificamos, ainda, que, em 65% das observações, a segunda tentativa foi a que apresentou resultados mais altos de IVC.

Da mesma forma, ao dividirmos a amostra em três grupos, de acordo com os valores de referência da segunda tentativa (escolhido por contemplar a maioria dos melhores resultados do IVC), observamos diferença entre as tentativas para todos os grupos (tabela 1). Contudo, o número de casos em que a diferença entre ambas superou 0,20 foi menor do que 1% para os hipotônicos, 9% para os normais e 5% para os categorizados como hipertônicos, cabendo enfatizar que o coeficiente de correlação intraclasse demonstrou importante associação entre as tentativas em cada

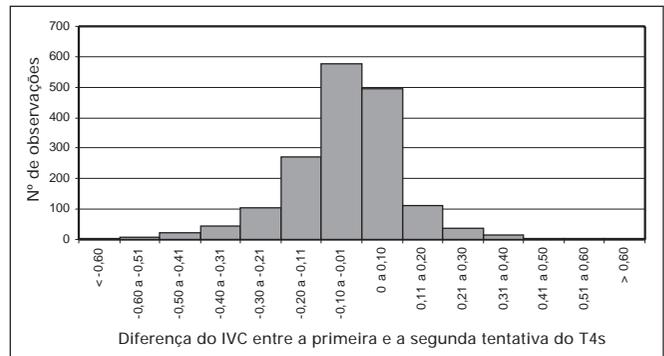


Fig. 4 – Diferenças do IVC entre as tentativas (estudo 2)

grupo (*p* < 0,001). Em adendo, 27% dos indivíduos teriam sido classificados equivocadamente se fosse realizada apenas uma tentativa.

DISCUSSÃO

O comportamento da FC é um importante marcador da atividade vagal cardíaca e esta, quando diminuída, possui forte associação com risco de mortalidade^{2,3,6,20-22}, sendo o principal fator o aumento da vulnerabilidade cardíaca devido a potencial e letal risco de arritmia ventricular^{5,23,24}.

As contribuições clínicas das avaliações autonômicas para estratificação do risco de mortalidade por evento cardiovascular e também por todas as causas têm sido amplamente referenciadas na comunidade científica²⁵⁻²⁸, notadamente em função da atividade vagal representar o principal marcador da disfunção autonômica²⁹⁻³². Dessa forma, seria interessante ressaltar a importância de um teste válido e fidedigno para avaliar o tônus vagal cardíaco.

Como pudemos observar no estudo 1, a medida do tônus vagal cardíaco pelo T4s demonstrou elevada fidedignidade, tanto intradia quanto interdias, denotando a consistência desse teste na avaliação da função vagal cardíaca, ex-

TABELA 1
Fidedignidade intraclasse em cada grupo de acordo com o índice vagal cardíaco (IVC) da segunda tentativa

Grupos	n	Tentativa 1 Média ± EPM (min-max)	Tentativa 2 Média ± EPM (min-max)	Correlação intraclasse <i>r_i</i> (IC 95%)	Teste <i>t</i> <i>p</i> (IC 95%)	Diferença IVC maior que 0,20
Hipotônico	502	1,14 ± 0,004 (1,00-1,82)	1,12 ± 0,002 (1,00-1,19)	0,51 (0,41 a 0,58)	0,001 (0,02 a 0, 03)	1
Normal	1.004	1,34 ± 0,01 (1,00-2,21)	1,39 ± 0,004 (1,20-1,69)	0,72 (0,68 a 0,75)	0,001 (0,06 a 0,04)	9
Hipertônico	193	1,71 ± 0,02 (1,16-2,97)	1,89 ± 0,01 (1,70-2,65)	0,67 (0,56 a 0,75)	0,001 (-0,22 a -0,15)	5

pressa pelo IVC. Cabe ainda destacar que a ANOVA ratificou os resultados encontrados, não apresentando diferenças entre as médias amostrais.

O estudo 2 teve por base uma amostra extremamente ampla e, novamente, o IVC obtido no T4s revelou-se altamente reprodutivo, mesmo dentro de um espectro heterogêneo, devido às distintas condições clínicas e diferentes populações (crianças, adolescentes, adultos e idosos, atletas, inclusive em nível olímpico, e não-atletas assintomáticos).

Ao confrontarmos nossos resultados com os de outros estudos de fidedignidade envolvendo testes autonômicos cardiovasculares, observamos alguns pontos importantes e favoráveis aos nossos estudos com o T4s, tais como: o tamanho amostral, já que os estudos que contemplam tal tema utilizaram um número substancialmente mais reduzido de indivíduos em suas amostras^{33,34}; a característica da amostra (faixa etária e condição clínica)^{35,36}; e a magnitude dos coeficientes de correlação intraclasse, que se assemelham a alguns e são maiores do que em outros^{37,38}.

Cabe comentar, ainda com relação ao estudo 2, que observamos diferença entre a primeira e segunda tentativa (teste *t*) para toda a amostra e também para os subgrupos, embora esses resultados não indiquem relevância clínica ou fisiológica. Esse fato pode ser observado pelo número de casos em que a discrepância entre as tentativas ultrapassou 0,20, especialmente entre os indivíduos com indicação de hipotonia vagal, que possuem maior interesse clínico pela possível associação com doenças cardiovasculares e arritmias complexas, devido a menor cardioproteção vagal^{28,39-41}.

Na prática, o médico supervisionando o procedimento freqüentemente orienta o indivíduo para corrigir pequenas distorções ou erros técnicos na execução da primeira tentativa, de modo que já seria de esperar que um percentual

maior de melhores resultados de IVC fosse obtido na segunda tentativa do estudo 2. De fato, aproximadamente 2/3 dos indivíduos lograram valores mais altos de IVC na segunda tentativa, provavelmente, em decorrência de maior familiarização com o procedimento e, conseqüentemente, de realização técnica mais correta. Em adição, a segunda tentativa impediu que mais de 1/4 dos indivíduos fossem erroneamente classificados ou interpretados quanto ao IVC. Esses resultados corroboram a necessidade da realização de duas tentativas, conforme a descrição do protocolo original.

O T4s parece respeitar os critérios de autenticidade científica (fidedignidade e validade) diante das diversas condições clínicas e dentro de uma heterogeneidade amostral expressiva, conforme pudemos observar neste e em outros estudos anteriores^{13,15}. Em adendo, cabe ressaltar a simplicidade e aplicabilidade do instrumento, além do baixo custo operacional.

Dessa forma, a incorporação rotineira do T4s pré-teste de exercício – convencional ou com medida de gases expirados⁴² – possui o potencial de ampliar as informações clinicamente relevantes a serem obtidas com o uso do exercício físico em indivíduos saudáveis ou não-saudáveis.

Em síntese, este estudo demonstrou a elevada fidedignidade do T4s em avaliar o tônus vagal cardíaco, expresso pelo IVC, além de justificar a necessidade de realizar duas tentativas consecutivas em seu protocolo.

AGRADECIMENTO

Os autores expressam o seu agradecimento à Prof^a Flavia Dias de Oliveira pela participação na coleta dos dados referentes ao estudo 1.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Pierpont GL, Stolpman DR, Gornick CC. Heart rate recovery as an index of parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst* 2000;80:169-74.
2. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-9.
3. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7.
4. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:848-52.
5. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – What's the link? *Exp Physiol* 2002;87:423-35.
6. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, Torp-Pedersen C, Makikallio TH, Still AM, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347-52.
7. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
8. Marfella R, Guigliano D, di Maro G, Acampora R, Giunta R, D'Onofrio F. The squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994;43:607-12.
9. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:75-85.

10. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:151-8.
11. European Society of Cardiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
12. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Vagal activity: effect of age, sex and physical pattern. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:909-11.
13. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
14. Lazzoli JK, Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Acurácia de critérios para vagotonia no eletrocardiograma de repouso de 12 derivações: uma análise com curvas ROC. *Rev Bras Med Esporte* 2002;8:50-8.
15. Lazzoli JK, da Silva Soares PP, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2003;87:231-6.
16. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Cardiac vagal activity is still depressed two years after acute myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:S106.
17. Araújo CGS. Fast "on" and "off" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985;6:68-73.
18. Nóbrega ACL, Araújo CGS. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:37-41.
19. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Similarities between fast initial heart rate response to arm and leg cycling exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 1993;13:348.
20. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5.
21. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93:1520-6.
22. Shelter K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodological issues. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1980-7.
23. Nissinen SI, Makikallio TH, Seppanen T, Tapanainen JM, Salo M, Tulppo MP, et al. Heart rate recovery after exercise as a predictor of mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:711-4.
24. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality. Results from > 6,000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001;120:1003-13.
25. Makikallio T, Høiber S, Køber L, Torp-Pedersen C, Peng C, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:836-9.
26. Curtis B, O'Keefe JR J. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45-54.
27. Sosnowski M, MacFarlane P, Czyz Z, Skrzypek-Wanha J, Boczowska-Gaik E, Tendera M. Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002;86:249-58.
28. Lombardi F, Makikallio T, Myerburg RJ, Huikuri H. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res* 2001;50:210-7.
29. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:705-12.
30. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans RO, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension* 2001;37:1351-6.
31. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:945-9.
32. Braith RW, Edwards DG. Neurohormonal abnormalities in heart failure: impact of exercise training. *Congest Heart Fail* 2003;9:70-6.
33. Vardas P, Kochiadakis G, Orfanakis A, Kalaitzakis M, Manios E. Intraindividual reproducibility of heart rate variability before and during postural tilt in patients with syncope of unknown origin. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2207-10.
34. Hartwig MS, Cardoso SS, Hathaway DK, Gaber AO. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care* 1994;17:1433-40.
35. Kim SY, Euler DE. Baroreflex sensitivity assessed by complex demodulation of cardiovascular variability. *Hypertension* 1997;29:1119-25.
36. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992;9:166-75.
37. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 2003;46:330-8.
38. Amara CE, Wolfe LA. Reliability of noninvasive methods to measure cardiac autonomic function. *Can J Appl Physiol* 1998;23:396-408.
39. Bikina M, Alpert M, Mukerji R, Mulekar M, Cheng B, Mukerji V. Diminished short-term heart rate variability predicts inducible ventricular tachycardia. *Chest* 1998;113:312-6.
40. Partington S, Myers J, Cho S, Froelicher V, Chun S. Prevalence and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 2003;145:139-46.
41. Frolkis J, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003;348:781-90.
42. Araújo CGS. Teste de exercício: terminologia e algumas considerações sobre passado, presente e futuro baseadas em evidências. *Rev Bras Med Esporte* 2000;6:77-84.