



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU EM EDUCAÇÃO FÍSICA  
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

EFEITO DA ATIVIDADE PARASSIMPÁTICA DE REPOUSO NA  
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA DURANTE O ESFORÇO  
E NA RECUPERAÇÃO EM JOVENS ADULTOS

GILIARD LAGO GARCIA

Brasília, 2023

EFEITO DA ATIVIDADE PARASSIMPÁTICA DE REPOUSO NA  
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA DURANTE O ESFORÇO  
E NA RECUPERAÇÃO EM JOVENS ADULTOS

GILIARD LAGO GARCIA

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA  
AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
*STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA,  
DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA,  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA A  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR  
EM EDUCAÇÃO FÍSICA – ÁREA DE  
CONCENTRAÇÃO: ESTUDOS DO  
MOVIMENTO HUMANO, DESEMPENHO  
E SAÚDE. LINHA: ASPECTOS  
FISIOLÓGICOS E MECÂNICOS DO  
EXERCÍCIO E DO DESEMPENHO.

ORIENTADOR: PROF. DR. GUILHERME ECKHARDT MOLINA

Brasília, 2023

## DEDICATÓRIA

Ao meu filho, **Miguel Borges Lago**.

Desistir? Nestes quase seis anos como aluno de doutorado, sinceramente, esta ideia permeou diversas vezes em meus pensamentos. Mas, eu nunca levei esta ideia a sério! Apesar de existir muito cansaço em minha cabeça, há mais vontade em meus olhos e pernas, e mais esperança em meus passos que fardo em meus ombros. Como escreveu Cora Coralina: “há mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça”. Assim, em todos os momentos que pensei em desistir, ao fechar os meus olhos, lembrava-me que sempre tive e tenho alguém que me empurrava para seguir em frente, o amor da minha vida, meu pequeno (que sempre será pequeno para mim), meu filho, Miguel Borges Lago! Portanto, Filho, seu pai dedica esta tese a você!

## AGRADECIMENTOS

À **Universidade de Brasília**, por todo o conhecimento que pude adquirir nestes 13 anos como frequentador/aluno dentro desta grande universidade.

A **todos os voluntários** que disponibilizaram, um dos bens mais preciosos, o tempo para participar da pesquisa. Sem eles a ciência não poderia acontecer!

À **minha mãe**, por sempre apoiar as minhas escolhas, mesmo aquelas que parecem loucuras. Também, por ser uma das minhas maiores fontes de inspiração como pessoa.

À **minha sogra, Dona Regina, e a minha cunhada, Carolina Borges**, por disponibilizarem tempo para cuidar do ser mais precioso que tenho, meu filho. Sem o apoio de vocês tenho a certeza de que o caminho para a conclusão desta tese seria muito mais árduo. Saibam que sempre serei muito grato a vocês duas, portanto, deixo eternizado em palavras o meu “Muito Obrigado”!

Aos **meus colegas do Grupo de Estudo em Fisiologia e Epidemiologia do Exercício e da Atividade Física – GEAFS**, muito obrigado por todo o conhecimento compartilhado, pelas viagens e por todas as brilhantes discussões sobre os mais variados temas.

Ao Professor, **Dr. Luiz Guilherme Grossi Porto**, por oportunizar o ingresso ao doutorado e por toda a orientação desde minha graduação em 2011. Admiro muito a pessoa que o senhor é com professor, cientista, pai e amigo. Muito Obrigado por todo o aprendizado compartilhado!

Ao Professor, **Dr. Guilherme Eckhardt Molina**, o que falar do senhor? São 14 anos de parceria. Desde 2009, na graduação até agora finalizando o doutorado. De professor até amigo e padrinho de meu casamento. O senhor é uma das pessoas que tenho muito a agradecer. Se não fosse toda a formação que o senhor me proporcionou, não sei se estaria aqui hoje. Sou eternamente grato ao senhor! Muito obrigado!

E por fim, mas, não menos importante, à minha esposa, **Cássia Borges**, por compreender estes 5 anos e meio de doutorado. Sei que não foi fácil e apenas você sabe como este caminho foi árduo, mas saiba que sem você ao meu lado eu não conseguiria chegar até aqui. Obrigado por compreender todo este processo, todas as minhas loucuras e meus anseios. Acho que casamento é isso, um segurar

a mão do outro nos momentos mais difíceis e sempre apoiar um ao outro. Amo-te muito! Muito obrigado, mocinha!

A história será gentil comigo porque pretendo escrevê-la!

Dan Brown

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	1
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	2
<b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS</b> .....	3
<b>RESUMO</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
2.1 Objetivo Geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
3.1 Perspectiva histórica e regulação da frequência cardíaca.....	12
3.2 Avaliação da atividade parassimpática por meio da variabilidade da frequência cardíaca.....	15
3.3 Avaliação clínica e funcional da frequência cardíaca e da atividade parassimpática.....	19
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
4.1 Participantes.....	26
4.2. Desenho experimental.....	26
4.3 Teste de esforço cardiopulmonar máximo.....	29
4.4 Análise da frequência cardíaca e da variabilidade da frequência cardíaca.....	30
4.5 Análise estatística.....	31
<b>5. RESULTADOS</b> .....	34
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	46
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	47
<b>9. ANEXOS</b> .....	56
9.1 Anexo I. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.....	56
9.2 Anexo II. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.....	58
9.3 Anexo III. Artigo científico.....	59

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Média ( $\pm$  desvio padrão) dos valores de idade, índice de massa corporal e das variáveis de intensidade durante teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática. ....34
- Tabela 2** - Média ( $\pm$  desvio padrão) dos valores comparativos da dinâmica da frequência cardíaca no repouso, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática. ....35
- Tabela 3** – Mediana (25 – 75 percentis) dos valores comparativos da atividade parassimpática no repouso, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática. ....36
- Tabela 4** – Análise de regressão linear explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática, na posição ortostática, no tempo de esforço total e na dinâmica da frequência cardíaca no repouso, durante e após teste cardiopulmonar máximo. ....37

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Na figura da esquerda, a consulta de Sushruta, o médico hindu, que é retratado sentindo o pulso. Na direita, a forma de medição do pulso chinês. O braço do paciente era colocado sobre uma almofada e o pulso era palpado em três locais separados pelos dedos indicador, anelar e médio do médico, respectivamente. Em cada local, aplicava-se uma pressão leve, moderada e firme sucessivamente para medir os pulsos superficiais e profundos. Fonte: Bedford, DE. The ancient art of feeling the pulse. British heart journal. 1951;13(4):423. ....12
- Figura 2** – Retrato de Herophilos (335 - 280 a.C). Ele foi o primeiro a medir o batimento cardíaco usando um relógio de água para cronometrar o pulso. Fonte: Billman GE. Heart rate variability—a historical perspective. Frontiers in physiology. 2011; 2:86. ....13
- Figura 3** – Linha do tempo de alguns dos principais eventos na descoberta da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com modificações. Fonte: Billman GE. Heart rate variability—a historical perspective. Frontiers in physiology. 2011; 2:86. ....16
- Figura 4** – Esquema ilustrativo do desenho experimental. ....28

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

%: porcentagem;

<: menor;

±: mais ou menos;

$\Delta\%$ : variação relativa;

$\Delta\%FC$ : variação relativa da frequência cardíaca após a mudança postural;

$\Delta\%rMSSD_{cpx}$ : retirada relativa parassimpática durante o teste de esforço máximo;

$\Delta\%rMSSD_{rep}$ : retirada relativa parassimpática após a mudança postural;

$\Delta_{abs}$ : variação absoluta;

$\Delta_{abs}FC$ : variação absoluta da frequência cardíaca após a mudança postural;

$\Delta_{abs}rMSSD_{cpx}$ : retirada absoluta parassimpática durante o teste de esforço máximo;

$\Delta_{abs}rMSSD_{rep}$ : retirada absoluta parassimpática após a mudança postural;

$\leq$ : menor ou igual;

$\geq$ : maior ou igual;

1º: primeiro minuto;

3º: terceiro minuto;

5º: quinto minuto;

a.C: antes de cristo;

ANOVA: análise de variância;

AP: atividade parassimpática;

AV: nodo atrioventricular;

bpm: batimentos por minuto;

CPX: teste de esforço cardiopulmonar máximo;

CRFC: coeficiente de recuperação da frequência cardíaca;

CRrMSSD: coeficiente de recuperação da atividade parassimpática;

FC: frequência cardíaca;

FC<sub>inicial</sub>: frequência cardíaca no início do teste;

FC<sub>max</sub>: frequência cardíaca máxima;

FC<sub>ort</sub>: frequência cardíaca na posição ortostática;

FCR: frequência cardíaca de recuperação;

FC<sub>sup</sub>: frequência cardíaca na posição supina;

g: gramas;

GAP: grupo alta atividade parassimpática na posição ortostática;

GBP: grupo baixa atividade parassimpática na posição ortostática;

GE: grande efeito;

h: horas;

Hz: hertz;

I: um;

II: dois;

IMC: índice de massa corporal;

IPAQ: questionário internacional de atividade física;

iRR: intervalo RR;

kg: quilograma;

km: quilômetros;

m: metros;

M2: receptor muscarínico 2;

MANOVA: análise multivariada de variância;

max: máximo;

min: minuto;

ml: milímetros;

ms: milissegundos;

M $\eta$ <sup>2</sup>: eta quadrado multivariado;

n: amostra;

p: p valor;

pNN50: porcentagem dos intervalos RR com duração superior à 50 milissegundos;

PE: pequeno efeito;

PSE: percepção subjetiva de esforço;

QR: quociente respiratório;

RC: reserva cronotrópica;

rep: repouso;

rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes;

rMSSD<sub>max</sub>: atividade parassimpática no máximo esforço;

rMSSD<sub>ort</sub>: atividade parassimpática na posição ortostática;

rMSSD<sub>sup</sub>: atividade parassimpática na posição supina;

s: segundos;

SA: nodo sinoatrial;

SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais;

TE: trivial efeito;

TES: teste de esforço submáximo;

TET: tempo de esforço total;

TO: teste ortostático ativo;

VFC: variabilidade da frequência cardíaca;

$\dot{V}CO_2$ : produção de dióxido de carbono;

$\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio;

$\dot{V}O_{2max}$ : consumo de oxigênio máximo;

$\beta_1$ : receptores beta-adrenérgico 1;

## RESUMO

**Introdução:** O efeito da atividade parassimpática (AP) de repouso nas respostas da frequência cardíaca (FC) e da AP durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo (CPX) ainda não são bem esclarecidas. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar as respostas da FC e da AP durante e após CPX em jovens adultos com diferentes níveis de AP na posição ortostática de repouso.

**Métodos:** A FC e a AP de 61 jovens adultos foram registradas no repouso, durante e após CPX. O Polar RS800<sup>®</sup> foi utilizado no registro da série de intervalo RR no repouso (nas posições supina e ortostática) por 5 minutos, bem como durante e após CPX. A variabilidade da frequência cardíaca foi analisada pelo software *Kubios* e o marcador de AP utilizado foi índice rMSSD. Os voluntários foram divididos em dois grupos de acordo com os valores de mediana da AP na posição ortostática de repouso dos 61 voluntários: grupo alta AP – rMSSD  $\geq 25,04$  – (GAP n = 31), idade de  $22,5 \pm 2,5$  anos e índice de massa corporal (IMC) de  $23,9 \pm 2,4$  kg/m<sup>2</sup>, e grupo baixa AP – rMSSD  $< 25,04$  – (GBP n = 30), idade de  $27,7 \pm 5,8$  anos e IMC de  $23,9 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>. A análise estatística empregada foi o teste de análise multivariada de variância (MANOVA), Mann-Whitney e o teste de regressão linear simples com um valor de p bicaudal definido em  $\leq 0,05$ . **Resultados:** Durante CPX, o GAP apresentou maiores valores de retirada parassimpática e maior reserva cronotrópica comparado ao GBP ( $p \leq 0,02$ ). Após CPX, não observamos diferenças significativas nos valores de FC de recuperação (FCR) nos cinco minutos de recuperação e na AP no terceiro e quinto minuto de recuperação entre os grupos ( $p \geq 0,17$ ). Mas, o GAP apresentou menores valores de coeficiente de recuperação da FC e AP no primeiro, terceiro e quinto minuto de recuperação comparado ao GBP ( $p \leq 0,01$ ). **Conclusão:** Concluimos que o GAP apresenta maior reserva cronotrópica e retirada parassimpática durante CPX e menores valores de coeficiente de recuperação da FC e AP, apesar de semelhante FCR comparado ao GBP.

**Palavras chaves:** Função autonômica cardíaca; repouso; gerenciamento de estresse; atividade vagal; resposta cronotrópica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The effect of resting parasympathetic activity (PA) on heart rate (HR) and PA responses before, during, and after maximal cardiopulmonary exercise testing (CPX) is not yet fully understood. Therefore, this study aimed to compare the HR and PA responses during, and after CPX in young adults with different resting PA levels in the standing position. **Methods:** The HR and PA of 61 young adults were recorded at rest, during, and after CPX. The Polar RS800<sup>®</sup> was used to record the RR interval series at rest (in the supine and standing positions) for 5 minutes, as well as during and after CPX. Heart rate variability was analyzed using the Kubios software and the PA marker used was the rMSSD index. The volunteers were divided into two groups according to the median PA values in the standing position of the 61 volunteers: high PA group – rMSSD  $\geq 25.04$  – (HPAG n = 31), age  $22.5 \pm 2.5$  years and body mass index (BMI) of  $23.9 \pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup>, and low PA group – rMSSD  $< 25.04$  – (LPAG n = 30), age of  $27.7 \pm 5.8$  years and BMI of  $23.9 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>. The statistical analysis employed was the multivariate analysis of variance (MANOVA), the Mann-Whitney test, and the simple linear regression test with a two-tailed p-value defined as  $\leq 0.05$ . **Results:** During CPX, HPAG showed higher parasympathetic withdrawal values and greater chronotropic reserve compared to LPAG ( $p \leq 0.02$ ). After CPX, we did not observe significant differences in the values of RH recovery (HRR) in the five minutes of recovery and PA in the third and fifth minutes of recovery between the groups ( $p \geq 0.17$ ). However, HPAG presented a lower recovery coefficient of HR and recovery coefficient of PA values in the first, third and fifth minute of recovery compared to LPAG ( $p \leq 0.01$ ). **Conclusion:** We conclude that HPAG has greater chronotropic reserve, and parasympathetic withdrawal during CPX, and lower values of recovery coefficient of HR and PA, despite similar HRR. **Keywords:** Cardiac autonomic function; rest; stress management; vagal activity; chronotropic response.

## 1. INTRODUÇÃO

Os registros da frequência cardíaca (FC) e da atividade parassimpática, avaliada por meio de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são medidas fisiológicas não invasivas, práticas, viáveis e de baixo custo, que fornecem prognósticos clínicos e funcionais (1-5). Ou seja, os registros da FC e da atividade parassimpática no repouso (supino e ortostático), durante e após o esforço, são considerados preditores independentes de morbimortalidade cardiovascular (2, 6-10) e marcadores de status de recuperação do treino ou síndrome de overtraining (1, 3, 11-13).

No repouso, os menores valores de FC são decorrentes da predominância da atividade parassimpática na posição supina, mas, ao adotar a posição ortostática ocorre o aumento da FC devido à retirada da atividade parassimpática e aumento absoluto/relativo da atividade simpática (14, 15). Durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo (CPX), o aumento da FC ocorre pela retirada da atividade parassimpática com simultâneo aumento da atividade simpática, e, após CPX, no primeiro minuto de recuperação, ocorre uma rápida redução da FC devido à reentrada rápida da atividade parassimpática. Já durante a fase lenta da recuperação da FC, do terceiro ao quinto minuto, ocorre o aumento da atividade parassimpática com progressiva retirada da atividade simpática (16).

Desta forma, níveis altos de FC de repouso (supino e ortostático), retardo no aumento da FC durante CPX e a lenta recuperação da FC após CPX são associados ao aumento da morbimortalidade cardiovascular e morte súbita cardíaca (7-10, 17-19) e síndrome de overtraining (1, 3, 11, 12). Em suma, a atividade parassimpática deprimida (prejuízo no ajuste autonômico cardíaco), em particular, pode ser uma das vias associada com o aumento de morbimortalidade e a síndrome de overtraining nessas condições funcionais (repouso, esforço e recuperação).

Diversos autores propõem que um maior nível de atividade parassimpática (repouso) antes de uma demanda funcional adaptativa (exercício) pode ser considerado um marcador preliminar na avaliação da eficiência cronotrópica e parassimpática (5, 20-22). Assim, os estudos que exploraram a relação entre a atividade parassimpática de repouso (supina) com a frequência cardíaca de

recuperação (FCR) na fase rápida de recuperação ativa (ortostática) (23, 24) ou recuperação passiva (ortostático ou sentado) após CPX (25, 26) não observaram correlações significativas.

Contudo, outros estudos observaram correlação significativa entre a atividade parassimpática de repouso (supino) com FCR na fase rápida de recuperação passiva (sentada ou supina) após teste de esforço submáximo (TES) (27, 28) ou a atividade parassimpática na fase rápida de recuperação passiva (supina) após CPX (29). Garcia, *et al.* (30) observaram correlação significativa entre a FC de repouso (supina e ortostática) com a FCR e a atividade parassimpática na fase lenta de recuperação passiva (ortostático) após TES.

No mesmo sentido, Molina *et al.* (21, 31) observaram correlações significativas entre a atividade parassimpática de repouso (ortostática) ou a reatividade parassimpática após mudança postural, no repouso, com a FCR e o coeficiente de recuperação da FC (CRFC) que descreve o quanto a FC recuperou em relação ao aumento cronotrópico, na fase lenta de recuperação ativa (ortostática) após CPX. Então, alguns autores postulam que, no repouso, o registro da atividade parassimpática na posição ortostática é mais sensível para detectar um prejuízo no ajuste autonômico cardíaco com desfecho favorável para morbimortalidade cardiovascular e síndrome de overtraining em relação ao registro na posição supina (5, 12, 14, 21).

Assim, a interação entre atividade parassimpática de repouso e as respostas cronotrópica e parassimpática durante e após teste de esforço permanecem com resultados inconclusivos, na qual, novas abordagens são necessárias a fim de ampliar os estudos anteriores. Até o presente momento, desconhecemos algum estudo que demonstrou informações sobre o efeito de diferentes níveis de atividade parassimpática de repouso, em especial na posição ortostática, na dinâmica da FC e na atividade parassimpática durante e após CPX. Apenas um estudo, publicado pelo nosso grupo de pesquisa, até o presente momento, demonstrou que indivíduos com bradicardia ( $FC < 60\text{bpm}$ ) apresentam maior reserva cronotrópica (RC) e retirada parassimpática durante TES, bem como, maior atividade parassimpática de repouso (supino e ortostático) e maiores valores de FCR e atividade parassimpática, na fase lenta de recuperação ativa (ortostática) após TES comparados a indivíduos

com normocardia ( $FC \geq 60$  bpm). Este estudo também avançou como um modelo de regressão linear explicativa demonstrando que os valores de FC de repouso (supino) explicam a variação da dinâmica da FC no esforço e recuperação de 11 a 48% em homens fisicamente ativos (20).

Além disso, a hipótese de que diferentes níveis de atividade parassimpática no repouso podem afetar a FC e a modulação parassimpática durante e após CPX abre a possibilidade de uma nova abordagem (ou análise) utilizando a atividade parassimpática no repouso e adicionando informações úteis como uma ferramenta adicional preliminar na tomada de decisão (gerenciamento de estresse) para os profissionais da área de saúde, trazendo informações essenciais e complementares relacionadas à capacidade de alostase (capacidade adaptativa do organismo ao estresse) autonômica cardíaca, a fim de identificar possíveis indivíduos em risco de prejuízo do ajuste autonômico cardiovascular (estratificação de risco) sem a necessidade de avaliar parâmetros adicionais e sem os custos de testes clínicos de exercício ou esforço máximo/submáximo necessário para análise do esforço e da recuperação.

Portanto, levantamos a hipótese de que jovens adultos fisicamente ativos com diferentes níveis de atividade parassimpática, na posição ortostática de repouso podem apresentar diferentes respostas cronotrópica e de atividade parassimpática durante e após CPX.

Conseqüentemente, o objetivo do presente estudo foi comparar as respostas da frequência cardíaca e da atividade parassimpática durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em jovens adultos fisicamente ativos estratificado por diferentes níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Comparar as respostas da frequência cardíaca e da atividade parassimpática antes, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em jovens adultos fisicamente ativos estratificado por diferentes níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso.

### **2.2 Objetivos específico**

a) Comparar os parâmetros de intensidade (consumo de oxigênio, velocidade e tempo de esforço total) durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo em jovens adultos fisicamente ativos com diferentes níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso.

b) Desenvolver um modelo de regressão linear simples explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática, na posição ortostática, na resposta da frequência cardíaca antes, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em jovens adultos fisicamente ativos.

c) Desenvolver um modelo de regressão linear simples explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática, na posição ortostática, nos parâmetros de intensidade (consumo de oxigênio, velocidade e tempo de esforço total) durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo em jovens adultos fisicamente ativos.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Perspectiva histórica e regulação da frequência cardíaca

A esfigmologia ou ciência do pulso é evidenciada desde a antiguidade, antes do tempo de Galeno. Alguns relatos indicam que médicos chineses e hindus eram hábeis em “sentir” o pulso antes do surgimento da medicina hipocrática (32), conforme apresentado na figura 1. Na china, cerca de 2500 a.C, o médico chinês visitava o paciente pela manhã, livre de distrações e em jejum, a fim de ter maior concentração no pulso. Desta forma, caso o paciente apresentasse um valor prognóstico de pulso menor que 16, havia a indicação de óbito nas próximas 24 horas ou em até 5 anos (32).



Figura 1 – Na figura da esquerda, a consulta de Sushruta, o médico hindu, que é retratado sentindo o pulso. Na direita, a forma de medição do pulso chinês. O braço do paciente era colocado sobre uma almofada e o pulso era palpado em três locais separados pelos dedos indicador, anelar e médio do médico, respectivamente. Em cada local, aplicava-se uma pressão leve, moderada e firme sucessivamente para medir os pulsos superficiais e profundos. Fonte: Bedford, DE. The ancient art of feeling the pulse. British heart journal. 1951;13(4):423.

No oriente, a primeira descrição de medidas do pulso foi descoberta em escritos fragmentários antigos do médico, cientista e anatomista alexandrino (contemporâneo de Aristóteles), considerado o criador da esfigmologia antiga, o grego Herophilos (335 - 280 a.C). O qual, relatou que o pulso apresentava uma batia diferente do repouso, aumentando durante o esforço físico ou durante a excitação sexual (32, 33).



Figura 2 – Retrato de Herophilos (335 - 280 a.C). Ele foi o primeiro a medir o batimento cardíaco usando um relógio de água para cronometrar o pulso. Fonte: Billman GE. Heart rate variability—a historical perspective. *Frontiers in physiology*. 2011; 2:86.

O médico e cientista Galeno (131 - 200 d.C.) é o principal esfigmologista da antiguidade, não apenas porque escreveu 18 livros sobre o pulso, mas porque seu ensino sobre o pulso dominou a prática clínica por cerca de dezesseis séculos. Ele desfrutou de uma enorme prática em Roma, onde era famoso por sua habilidade em interpretar o pulso. Ainda, nos livros que escreveu, descrevia a utilização do pulso como forma de diagnóstico e o prognóstico de doenças e explicava que o pulso poderia ser alterado por diversos fatores, como o banho ou sono e observou que o exercício realizado com moderação tornava o pulso vigoroso, grande, rápido e frequente (32-34).

Desde os primeiros relatos da medida do pulso (conhecido com FC no mundo contemporâneo), o entendimento de sua regulação foi desenvolvido ao longo dos anos. Desta forma,

o coração apresenta, aproximadamente, o tamanho de uma mão fechada, pesa cerca de 250 a 350g e está localizado na região centro-lateral da caixa torácica, inclinadamente para a esquerda, tendo sua ponta inferiormente situada próxima ao mamilo esquerdo, e sua base superiormente situada no centro do tórax aproximadamente cinco centímetros abaixo da fúrcula esternal e bate cerca de cem mil vezes por dia (FC média de 70 batimentos por minuto - bpm) e aproximadamente 3 bilhões de vezes durante a vida (idade média de 80 anos) (35, 36).

Um organismo saudável apresenta equilíbrio dinâmico entre a atividade simpática e atividade parassimpática sobre o nodo sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV), que apresentam uma taxa intrínseca de despolarização espontânea (FC intrínseca), na qual, a atividade parassimpática predomina na condição de repouso, e como resultado, a presença de uma FC entre 60-99 bpm (37). Assim, a atividade parassimpática pode desacelerar o coração para 20 ou 30 bpm ou pará-lo brevemente. Por outro lado, a atividade simpática é um dos principais meios de aumentar a FC acima do nível intrínseco gerado pelo nodo SA e AV. Isso ilustra a resposta chamada de antagonismo acentuado (38).

Como apresentado, o efeito mais “simples” da atividade parassimpática é reduzir a FC ou até mesmo parar o coração. Os nervos vagos são os nervos primários para a atividade parassimpática e inervam o sistema nervoso cardíaco intrínseco projetando para os nodos SA, AV e para a musculatura cardíaca atrial. O aumento da atividade eferente nesses nervos desencadeia a liberação de acetilcolina e a ligação aos receptores muscarínicos (principalmente M2), diminuindo a taxa de despolarização espontânea (FC intrínseca) nos nodos (SA e AV), retardando a FC. Como há inervação vagal esparsa nos ventrículos, a atividade parassimpática afeta minimamente a contratilidade ventricular (35).

Assim, a estimulação da atividade parassimpática gera uma resposta imediata, ocorrendo normalmente dentro do ciclo cardíaco em que ocorreu o estímulo, afetando a FC após o seu início. Após cessar este estímulo, a FC retorna rapidamente ao seu nível anterior. Portanto, a FC aumenta por meio da atividade parassimpática reduzida ou pelo bloqueio atividade parassimpática. Desta

forma, mudanças bruscas na FC (aumento ou diminuição) entre um batimento e outro (batimento a batimento) são mediadas pela atividade parassimpática (38).

Por outro lado, o nervo simpático eferente tem como alvo o nodo SA e AV, através da FC intrínseca, e o músculo cardíaco. Assim, o início da resposta cardíaca à estimulação simpática é de modo lento, por meio neurônios motores simpáticos a liberação e ligação de norepinefrina e epinefrina a receptores beta-adrenérgicos ( $\beta_1$ ) localizados nas fibras musculares cardíacas. Desta forma, os efeitos cardíacos da norepinefrina liberada de forma neural são mediados em grande parte por um sistema de segundos mensageiros relativamente lento. Conseqüentemente, este processo acelera a despolarização espontânea nos nodos SA e AV, aumenta a FC e fortalece a contratilidade dos átrios e ventrículos. Embora a atividade parassimpática possa exercer controle batimento a batimento na função cardíaca, a atividade simpática não é capaz de regular a função cardíaca batimento a batimento, fazendo portanto a regulação da função cardíaca lenta e gradual (35).

Embora a FC possa ser uma medida da modulação autonômica cardíaca (balanço simpático e parassimpático), ela apresenta algumas limitações óbvias. A FC fornece um índice estático dos efeitos do balanço simpático e parassimpático sobre o nodo sinusal, mas nenhuma informação direta sobre a quantidade de atividade simpática ou parassimpática individualmente. Por exemplo, uma FC acima de 100 bpm demonstra uma predominância da atividade simpática. Entretanto, a estimulação simpática, a retirada parassimpática ou várias combinações de ambas podem afetar a resposta da FC. Ou seja, a FC *per se* fornece informações sobre o balanço final da modulação autonômica cardíaca em uma determinada condição funcional, mas não o quanto de atividade simpática ou parassimpática está presente (39).

### **3.2 Avaliação da atividade parassimpática por meio da variabilidade da frequência cardíaca**

Todas as formas de análise histórica do pulso, apresentadas anteriormente, descreviam padrões qualitativos. Assim, em 1895, Einthoven desenvolveu o eletrocardiógrafo possibilitando o desenvolvimento de técnicas com processamento digital de sinais e, portanto, as medições quantitativas do pulso foram possíveis pela primeira vez após a introdução dos dispositivos com

medição de tempo exato. Ou seja, com o desenvolvimento e padronização do eletrocardiograma, tornou-se possível avaliar as alterações batimento a batimento no ritmo cardíaco (4, 33, 40).

Na década de 60, as investigações sobre a VFC e a sua relação com a saúde e a doença expandiu. Em 1965, pela primeira vez, a relevância clínica da VFC foi observada quando o sofrimento fetal era precedido por alterações nos intervalos entre as batidas antes de qualquer alteração no próprio ritmo cardíaco (4, 33, 40). Na década de 70, diversos estudos observaram aumento do risco de mortalidade após infarto com a redução da VFC e observam diferenças no intervalo batimento a batimento a fim de detectar neuropatia autonômica em pacientes diabéticos (4, 33, 40). Desde que os estudos pioneiros foram desenvolvidos, o interesse no campo da VFC cresceu rapidamente com a utilização das técnicas do domínio temporal, espectral e não linear (40, 41).

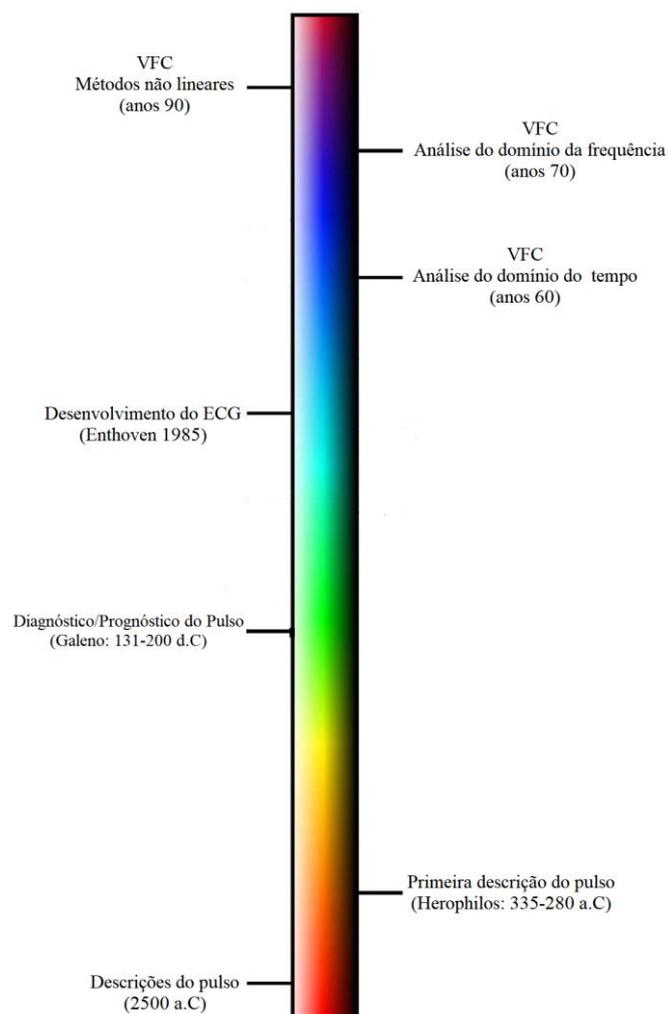


Figura 3 – Linha do tempo de alguns dos principais eventos na descoberta da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com modificações. Fonte: Billman GE. Heart rate variability—a historical perspective. *Frontiers in physiology*. 2011; 2:86.

A indicação gráfica dos valores obtidos do registro dos intervalos RR (iRR) em função do tempo é caracterizada por um periodograma. Os registros dos iRR podem ser obtidos por meio do registro de longa duração (~24 horas), de curta duração (~5 minutos) e de ultracurta duração (< 5 minutos) (41, 42). Os registros de ultracurta duração são geralmente propostos por períodos de um minuto, 30 segundos e/ou 10 segundos (41, 43, 44). Entretanto, visando a padronização metodológica e a fim de evitar possíveis prejuízos de registros curtos e ultracurtos, recomenda-se que os registros de curto prazo, na condição de repouso, sejam de dois até cinco minutos e os registros ultracurtos, na condição de esforço e após o esforço, entre dez até sessenta segundos (10-60s) (41, 43, 44).

A análise temporal da VFC é baseada nos índices estatísticos das séries de iRR registrados em um determinado período (longa, curta ou ultracurta duração). Os índices temporais comumente utilizados, nos registros de curta duração e ultracurta duração, são o desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN), a porcentagem dos intervalos RR com duração superior à 50 milissegundos (pNN50) e a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre o iRR normais adjacentes (rMSSD). Entre esses índices, os índices pNN50 e rMSSD refletem a atividade parassimpática e o SDNN reflete a modulação autonômica global (40-42).

O rMSSD, obtido por meio do registro de curta e ultracurta duração, é primeiro calculado por cada diferença de tempo sucessiva entre batimentos cardíacos em milissegundos (ms). Em seguida, cada um dos valores é elevado ao quadrado e o resultado é calculado antes da raiz quadrada do total ser obtida (40, 41). Desta forma, o rMSSD é a medida primária da análise temporal usada para estimar as mudanças da atividade parassimpática e por ser menos afetada pela arritmia sinusal respiratória por refletir a variação batimento a batimento na FC (40, 41).

A estacionariedade dos dados refere-se à estabilidade do estado do indivíduo, de modo que a média e o desvio padrão do conjunto de dados permaneçam constantes durante o período de registro (exemplo, a condição de repouso). Bem como, uma sessão de exercício constante satisfaz a definição de estacionariedade. Entretanto os registros coletados na transição do repouso para o exercício (durante o esforço) ou na transição do exercício para a recuperação (após esforço) violam o conceito

de estacionariedade (45). Portanto, o índice rMSSD pode ser usado em condições que não pressupõe a estacionariedade (40, 42).

Claude Bernard (1813-1878), fisiologista francês, desenvolveu o termo “ambiente interno”, princípio básico para a homeostase. Assim, o ambiente interno é “constituído, em particular, pelos fluidos que circulam no corpo”. Expandindo este conhecimento de Bernard, o fisiologista americano Walter Bradford Cannon (1871-1945) apresentou que o sistema regulador que determina o estado da homeostase consiste em vários subsistemas conectados. De acordo com Cannon, a homeostase é uma consequência de sistemas auto-organizados (denominados de autogoverno por Cannon) e associou o aumento da atividade simpática com a noção evolutiva de “luta e fuga”. Portanto, um paradigma importante na VFC é baseado na noção de Bernard e Cannon, no qual, a homeostase está de acordo com este conceito ligado ao aumento da VFC (4, 40).

Diversos estudos experimentais e clínicos demonstraram que a atividade parassimpática, na patogênese de doenças cardiovasculares, tem associação com um prognóstico desfavorável. Ou seja, uma atividade parassimpática deprimida (prejuízo no ajuste autonômico cardíaco) pode apresentar uma condição no surgimento de arritmias ventriculares malignas e morte súbita (2, 39, 40, 46-48). Assim, o prejuízo no ajuste autonômico cardíaco pode ser uma das vias comum para o aumento da morbidade e mortalidade por uma série de condições e doenças, incluindo a doença cardiovascular (39, 40, 47-49).

Consequentemente, o maior nível de atividade parassimpática de repouso, antes de uma demanda funcional adaptativa, como o exercício, pode ser considerado um marcador preliminar no efeito nas respostas cronotrópica e parassimpática durante e após o exercício (5, 21, 22).

Apesar dessa relação simples ser bastante atraente, os ajustes do sistema nervoso autônomo são extremamente complexos, dificultando assim, elucidar essa relação de modo tão simples. Portanto, alguns autores relatam que a alta VFC é associada a uma melhor saúde física e mental. Ou seja, um alto rMSSD (atividade parassimpática) no repouso é associado a uma melhor da saúde física e mental (2, 4, 46).

### 3.3 Avaliação clínica e funcional da frequência cardíaca e da atividade parassimpática

No repouso, os menores valores de FC são decorrentes de alterações nas propriedades intrínsecas do nodo SA devido à predominância da atividade parassimpática na posição supina (14, 15, 50). Ao adotar a posição ortostática, o aumento da FC ocorre devido a exigência muscular pela mudança postural, assim, a compressão dos vasos nos músculos em contração das pernas resulta em uma translocação imediata de sangue em direção ao coração e uma resposta de débito cardíaco mais rápida. Portanto, como o débito cardíaco não pode compensar totalmente a queda na resistência periférica total associada à mudança postural, uma queda adicional na pressão arterial sistêmica está associada à mudança postural e ao aumento absoluto/relativo da atividade simpática devido a uma retirada da atividade parassimpática (14, 15). Logo, a manutenção da pressão arterial na posição ortostática a partir da posição supina é dependente de aumento de atividade simpática e da retirada parassimpática (15), ou seja, a absoluta retirada da atividade parassimpática após a mudança postural é dependente dos valores de repouso na posição supina (51).

O valor prognóstico da FC e da atividade parassimpática de repouso foi avaliada em diversos estudos. Portanto, a presença de uma alta FC e uma deprimida atividade parassimpática no repouso são associadas ao aumento da morbimortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas, morte cardíaca súbita (2, 6, 7, 17-19) e síndrome de overtraining (1, 3, 11, 12).

Carnethon *et al.* (6) observaram que a atividade parassimpática avaliada nas posições supina e ortostática é inversamente associada a morbimortalidade cardiovascular e incidência a diabetes tipo II. Também, ao comparar a atividade parassimpática na posição ortostática com a atividade parassimpática na posição supina, a magnitude do efeito entre os eventos foi mais proeminente na posição ortostática. Assim, uma medida simples, como a mudança na FC na posição ortostática parece apresentar uma capacidade mais sensível preditiva. No mesmo sentido, Romero-Ortuno, *et al.* (18) constataram que uma FC na posição ortostática mais alta prediz mortalidade independentemente da FC basal (supina).

Outros estudos observaram que jovens adultos que apresentam uma FC superior a 75 bpm no repouso (posição supina) apresentam risco relativo 3,8 vezes maior de morte súbita e duas vezes maior risco de infarto do miocárdio fatal, mortalidade cardiovascular e total em comparação com jovens adultos que apresentam uma FC abaixo de 60 bpm (7). Portanto, a cada aumento de 10 bpm na FC de repouso houve um aumento de 12% no risco de doença arterial coronariana, 5% risco de acidente vascular cerebral, 12% de morte súbita, 9% no surgimento de todos os tipos de câncer (19). Assim, A FC normal em repouso é sugerida entre 60-100 bpm, mas em comparação com pessoas com FC inferior a 60 bpm, aquelas com FC maiores que 70 bpm, aumentam o risco de ter vários distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares, o risco de câncer. e mortalidade por todas as causas (17).

Já na avaliação da atividade parassimpática (rMSSD) de repouso, do ponto de vista clínico, um registro curto (cinco minutos) de iRR com cálculo do rMSSD parece ser suficiente na identificação de indivíduos em risco, sem a necessidade de avaliar parâmetros adicionais, como um perfil laboratorial completo. Portanto, o rMSSD parece ser um parâmetro de risco ideal que pode ser usado para mensurar o risco individual para doenças em geral e, como perspectiva, também para medir a eficácia das mudanças no estilo de vida (2).

Do ponto de vista funcional, a atividade parassimpática e a FC de repouso parecem ser sensíveis a mudanças na modulação autonômica cardíaca e da atividade parassimpática em atletas com quadro de *overreaching funcional*, ou seja, decréscimo a curto prazo no desempenho com ou sem alteração nos parâmetros fisiológicos ou psicológicos. Portanto, a FC e a atividade parassimpática de repouso podem ser usadas para identificar atletas que não estão respondendo adequadamente a carga de treinamento antes de evoluir para um estado de *overreaching não funcional* (overtraining). Contudo, a sensibilidade desses índices parece ser influenciada por questões metodológicas. Estudos indicam que os valores de rMSSD médios semanais medidos na posição ortostática devem ser usados para aumentar a sensibilidade da atividade parassimpática em repouso ao detectar um prejuízo no ajuste autonômico cardíaco (1, 3, 11, 12).

Diante disso, alguns autores postulam que o registro da atividade parassimpática de repouso na posição ortostática é mais sensível para detectar um prejuízo no ajuste autonômico cardíaco com desfecho desfavorável para morbimortalidade cardiovascular e síndrome de overtraining em relação ao registro na posição supina (5, 12, 14, 21).

O CPX é comumente utilizado a fim de observar a dinâmica relação entre sobrecarga imposta nos sistemas integrados cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético e neuropsicológico. Portanto, o protocolo aplicado requer aumento sistemático e linear da intensidade ao longo do tempo até que o indivíduo seja incapaz de manter ou tolerar a sobrecarga imposta (fadiga voluntária). As variáveis cardiovasculares, pulmonares e metabólicas selecionadas são coletadas ao longo do CPX para avaliar a tolerância ao esforço e representam a eficiência com que o sistema cardiovascular é capaz de fornecer sangue oxigenado ao músculo esquelético em atividade e a capacidade do músculo de utilizar oxigênio. Devido ao uso generalizado de CPX em populações saudáveis, critérios normativos foram estabelecidos para ajudar os profissionais a identificar padrões metabólicos e ventilatórios. Além disso, esses padrões metabólicos e ventilatórios podem até mesmo auxiliar na categorização de prognósticos de doenças cardiovasculares (52).

Desta forma, durante o início do CPX, as entradas descendentes (feed-forward) dos centros cerebrais superiores (comando central) para o centro cardiovascular medular redefinem o ponto de operação do barorreflexo arterial para um ponto operacional mais alto, desencadeando um rápido aumento da FC, que é mediada principalmente pela redução da atividade parassimpática, ou seja, retirada da atividade parassimpática. O feedback rápido dos mecanorreceptores musculares contribui para a retirada parassimpática inicial, enquanto os barorreceptores cardiopulmonares (devido a um aumento no retorno venoso secundário à ação da bomba muscular) também provocam a retirada da atividade parassimpática, bem como um aumento inicial na atividade simpática (16).

Tanto a atividade simpática quanto a atividade parassimpática regulam a FC ao longo de todo o continuum de intensidade do CPX. Assim, a atividade simpática atua como um "definidor de tom" e a atividade parassimpática opera como uma resposta/modulador rápido. Ou seja, atividade

parassimpática atua como equilíbrio relativo ajustando o controle parassimpático rápido no repouso e em baixas intensidades para principalmente o controle simpático em altas intensidades. Portanto, à medida que a intensidade do CPX aumenta, a redefinição progressiva do ponto de operação do barorreflexo arterial, bem como o feedback aferente dos metaborreceptores musculares, desencadeiam maior retirada da atividade parassimpática e maior ativação da atividade simpática, bem como, maior ativação da atividade simpática com o aumento da intensidade até o máximo pela ativação simpático adrenal sistêmica (16).

Lauer *et al.* (9) observaram em jovens adultos durante teste de esforço submáximo com critério de interrupção de esforço em 85% da frequência cardíaca máxima estimada, que um prejuízo no aumento da FC durante o esforço foi associado a uma maior mortalidade por todas as causas e um risco aumentado de doença cardíaca coronária. Além disso, um prejuízo no aumento da FC durante o esforço foi associado a eventos tardios de doença coronariana (eventos ocorridos pelo menos 2 anos após o teste de esforço). No mesmo sentido, Jouven *et al.* (7) observaram que indivíduos com uma reserva cronotrópica (RC) durante CPX menor que 89 bpm apresentaram aumento de 4,0 vezes o risco de morte súbita, 1,2 vezes o risco de morte não súbita e 1,5 vezes o risco de mortalidade por todas as causas, comparativamente àqueles que apresentassem RC maior que 89 bpm. Assim, uma redução da RC durante o esforço (prejuízo no aumento da FC em resposta ao esforço) pode significar anormalidades no balanço autonômico (simpático e parassimpático), que está relacionado à vulnerabilidade de arritmias ventriculares fatais.

Em recente metanálise publicada por Kurl *et al.* (8) observaram que indivíduos com uma RC (diferença entre a FC máxima atingida e a FC em repouso), durante o esforço máximo, menor que 85 bpm apresentaram 3,85 vezes mais risco de morte súbita e cada incremento de unidade (1 bpm) na reserva cronotrópica, havia uma redução de 1% a 2% no risco de morte súbita. Desta forma, um prejuízo no aumento da FC durante o esforço máximo prediz o risco de morte súbita, sugerindo que a resposta da FC pode estar associada a um risco aumentado de morte súbita na população em geral.

Por outro lado, ao avaliar a dinâmica da FC durante o esforço máximo com vistas no valor prognóstico/diagnóstico de um estado de *overreaching funcional* ou *overreaching não-funcional* (síndrome de overtraining), Buchheit, *et al.* (3) recomenda que uma maior RC durante o esforço, registro da VFC ou maior  $FC_{max}$ , não deve ser usada como um marcador claro de fadiga e/ou de comprometimento do condicionamento físico. Ou seja, mais estudos são necessários a fim de entender a relação do comportamento da modulação autonômica durante o esforço com uma medida prognóstica funcional.

Durante o período de recuperação após CPX, a retirada abrupta do comando central juntamente com o feedback abolido dos mecanorreceptores musculares redefinem o ponto de operação do barorreflexo arterial em um nível mais baixo gerando uma diminuição inicial da FC, que é predominantemente mediada por um aumento da atividade parassimpática. Portanto, a fase rápida (primeiro minuto de recuperação) da recuperação da FC é frequentemente atribuída à reativação da atividade parassimpática, embora algumas evidências também sugiram o envolvimento da atividade simpática (16).

À medida que a recuperação continua, a fase lenta da recuperação da FC é mais gradual, provavelmente mediada pela progressiva reativação da atividade parassimpática e simultânea retirada da atividade simpática. Acredita-se que esses ajustes autonômicos mais lentos sejam provocados principalmente por uma combinação dependente da intensidade de depuração gradual do metabólito (entrada reduzida do metaborreflexo) e uma redução nas catecolaminas circulantes, enquanto fatores termorreguladores (aferentes termorreceptores diretos e/ou redistribuição do fluxo sanguíneo) também podem estar envolvidos (16).

Cole *et al.* (53), um dos pioneiros na avaliação da FCR como preditor de mortalidade, observaram que uma lenta redução da FC durante o primeiro minuto de recuperação após o CPX é um poderoso preditor de mortalidade. Também, Cole *et al.* (54) observaram que após teste de esforço submáximo a lenta redução da FC durante o segundo minuto de recuperação é um poderoso preditor de mortalidade.

Qiu *et al.* (10) observaram que a atenuada FCR está associada ao aumento de risco de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas, o que corrobora com a recomendação do registro da FCR para avaliação de risco na prática clínica. Ainda, a cada 10 bpm de redução da FCR há um aumento de 14% no risco de mortalidade por todas as causas. No mesmo sentido, em recente metanálise publicada por Kurl *et al.* (8) uma lenta FCR apresentou aumento de 2,86 vezes o risco de morte súbita e cada incremento de unidade (1 bpm) na FCR houve uma redução de 1% a 2% no risco de morte súbita. Desta forma, uma lenta capacidade de recuperação da FC após CPX prediz o risco de morte súbita, sugerindo que a resposta da FC pode estar associada a um risco aumentado de morte súbita na população em geral.

Dessa forma, o rápido decremento da FC nos primeiros minutos após um teste de esforço é rotineiramente interpretado como um indicador de atividade parassimpática, especificamente da capacidade de reativação da atividade parassimpática vagal (3, 39).

A presença de uma lenta FCR e uma baixa reativação da atividade parassimpática nos primeiros minutos de recuperação após o esforço (prejuízo no ajuste autonômico cardíaco) são mediadas sensíveis para avaliação do prognóstico/diagnóstico de um estado de *overreaching funcional* ou *overreaching não-funcional* (síndrome de overtraining) (3, 12). Contudo, a sensibilidade desses índices parece ser influenciada por questões metodológicas (intensidade, duração e tipo de exercício). Portanto, submeter o indivíduo sempre a um teste de esforço máximo é bem complexo a fim de ter uma medida preliminar para tomada de decisão ou para estratificação de risco.

Desta forma, a possibilidade de utilizar uma medida de repouso, como a atividade parassimpática, na identificação de possíveis indivíduos em risco de prejuízo no ajuste cardiovascular sem a necessidade de avaliar parâmetros adicionais e sem os custos de testes clínicos de exercício ou esforço máximo/submáximo necessário para análise do esforço e da recuperação, para ser interessante. Portanto, a interação entre atividade parassimpática de repouso e as respostas cronotrópicas e parassimpáticas durante e após teste de esforço são necessárias, com vistas na ampliação dos estudos anteriores e na apresentação de novas abordagens de análise.

Desta forma, até o presente momento, apenas um estudo, conduzido pelo nosso grupo (ANEXO III) demonstrou informações sobre o efeito de um marcador de modulação autonômica cardíaca de repouso (FC na posição supina) com a dinâmica da FC e a resposta da atividade parassimpática durante e após teste de esforço submáximo (20).

Garcia *et al.* (20) observaram em indivíduos com bradicardia ( $FC < 60$  bpm) comparados a indivíduos com normocardia ( $FC \geq 60$  bpm) menor valor de FC na posição ortostática, maiores valores de atividade parassimpática (supina e ortostática) e variação absoluta no repouso. Durante TES, maiores valores de retirada parassimpática e RC, e após TES, maiores valores de FCR e atividade parassimpática no terceiro e quinto minuto de recuperação. Além de avançar como um modelo de regressão linear explicativa demonstrando que os valores de FC de repouso (supino) explicam a variação da dinâmica da FC no repouso, esforço e recuperação de 11 a 48% em homens fisicamente ativos.

A interação entre atividade parassimpática de repouso e as respostas cronotrópicas e parassimpáticas durante e após CPX permanecem com resultados desconhecidos, no qual, novas abordagens são necessárias a fim de ampliar os estudos anteriores. Assim, até o presente momento, nós desconhecemos algum estudo que demonstrou informações sobre o efeito de diferentes níveis de atividade parassimpática de repouso, em especial na posição ortostática, com a dinâmica da FC e da atividade parassimpática durante e após CPX.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Participantes

Trata-se de pesquisa não-experimental transversal descritiva com amostra não probabilística por conveniência (55). A amostra foi composta por participantes cujos dados estavam registrados no banco de dados do Laboratórios de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília – UnB.

Os participantes homens, fisicamente ativos ( $\geq 150$  minutos de atividade física moderada-vigorosa por semana (Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ) (56), não atletas, não fumantes, aparentemente saudáveis (sem restrições médicas e nem doença previamente conhecida), com ritmo sinusal segundo traçado eletrocardiográfico, IMC entre  $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$  e  $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$  e com idade entre 20 até 40 anos foram elegíveis para inclusão na pesquisa.

Os voluntários elegíveis realizaram todos os testes 2h após o café da manhã, entre 8h e 11h, e foram previamente orientados a abster-se de estimulantes, bebidas alcoólicas e de atividade e/ou exercícios físicos por pelo menos 24h antes dos testes. Desta forma, nós selecionados 61 homens fisicamente ativos, com mediana (25 – 75 percentis), idade de 24,0 (21,0 – 29,0) anos e índice de massa corporal (IMC) de 24,2 (21,0 – 29,0)  $\text{kg/m}^2$ .

As pesquisas envolvendo participantes humanos foram analisadas e aprovadas pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade de Brasília – UnB (números de aprovação: 914.929 – Anexo I e 091/2009 – Anexo II) de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os participantes que foram incluídos nesta pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e participaram de forma voluntária.

### 4.2 Desenho experimental

Todos os voluntários realizaram uma visita ao laboratório composta por quatro etapas para as coletas dos dados, conforme detalhado na Figura 4.

1ª Etapa – Pré-participação:

- ✓ Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;

- ✓ Anamnese clínica e histórico de estilo de vida;
- ✓ Coleta dos dados antropométrico (massa corporal e estatura);
- ✓ Eletrocardiograma de repouso;

2ª Etapa – Avaliação no repouso;

- ✓ Registro da frequência cardíaca, pressão arterial e intervalo RR nas posições supino e ortostático;
- ✓ Análise da atividade parassimpática por meio da VFC (índice do domínio temporal – rMSSD) nas posições supino e ortostático;

3ª Etapa – Teste de esforço cardiopulmonar máximo:

- ✓ Registro das variáveis cardiopulmonares;
- ✓ Registro da frequência cardíaca e intervalo RR;
- ✓ Análise da atividade parassimpática por meio da VFC (índice do domínio temporal – rMSSD);
- ✓ Registro dos parâmetros de intensidade (consumo de oxigênio, velocidade e tempo de esforço total).

4ª Etapa – Recuperação:

- ✓ Registro da frequência cardíaca e intervalo RR;
- ✓ Análise da atividade parassimpática por meio da VFC (índice do domínio temporal – rMSSD);
- ✓ Caracterização dos grupos.

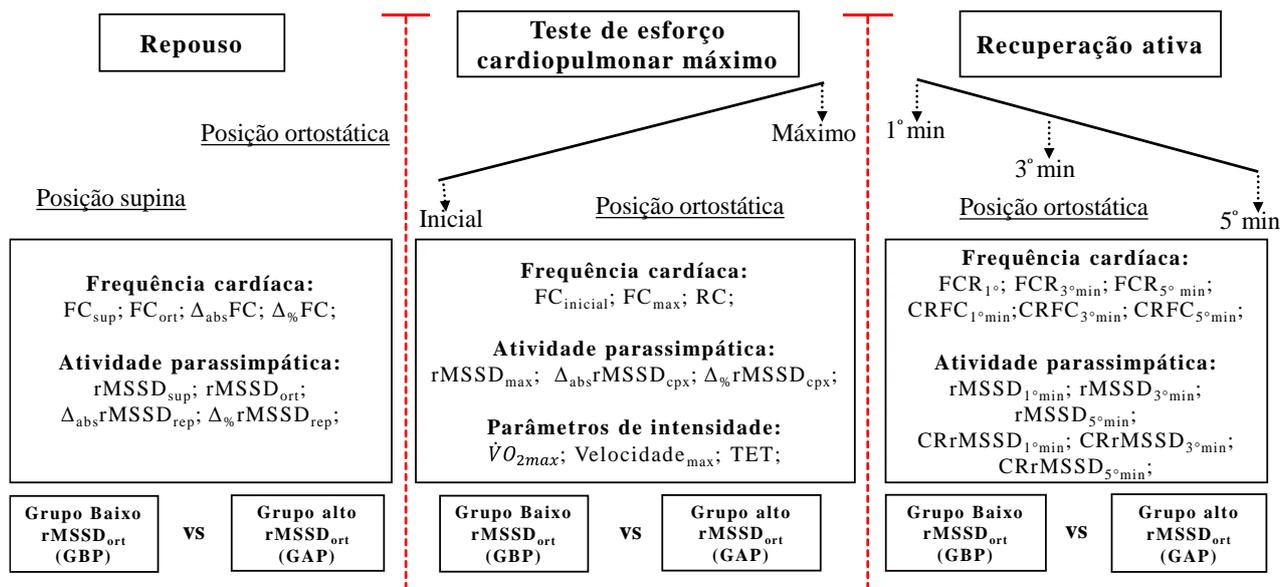


Figura 4 – Esquema ilustrativo do desenho experimental.

Inicialmente, nós coletamos os dados fisiológicos clínicos (FC e pressão arterial), medidas antropométricas e informações sobre hábitos de vida. Na sequência, em uma silenciosa sala do laboratório de fisiologia do exercício - UnB com temperatura ambiente controlada entre 22-24 °C e umidade relativa de 50-60%, a FC foi registrada de forma contínua de acordo com protocolo padronizado no laboratório de fisiologia do exercício – UnB, previamente descrito para obter a série iRR no repouso (20, 21, 31, 57, 58).

Em resumo, uma série curta de cinco minutos de iRR foi gravada após 10 minutos de repouso na posição supina. Em seguida, os participantes foram solicitados a adotar ativamente a postura ortostática (teste ortostático ativo – TO). Dois minutos após a mudança postural, a pressão arterial foi medida a fim de verificar a ausência de hipotensão postural, e, em seguida, mais uma série curta de cinco minutos de iRR foi gravada na posição ortostática. A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório (59) por meio de esfigmomanômetro e estetoscópio (Premium®, Brasil). O CPX ocorreu imediatamente após o registro das séries curtas de iRR nas posições supina e ortostática no repouso.

Para testar nossa hipótese, os voluntários foram divididos em duas subamostras de acordo com os valores de atividade parassimpática na posição ortostática após o TO. O primeiro grupo foi caracterizado por valores de atividade parassimpática na posição ortostática maior ou igual a mediana

( $rMSSD \geq 25,04$ ): grupo alta atividade parassimpática na posição ortostática (GAP  $n = 31$ ), com idade mediana de  $22,5 \pm 2,5$  anos e IMC de  $23,9 \pm 2,4$   $kg/m^2$ ; e o segundo grupo por valores de atividade parassimpática na posição ortostática menores que a mediana ( $rMSSD < 25,04$ ): grupo baixa atividade parassimpática na posição ortostática (GBP  $n = 30$ ), idem idade de  $27,7 \pm 5,8$  anos e IMC de  $23,9 \pm 2,5$   $kg/m^2$ .

### 4.3 Teste de esforço cardiopulmonar máximo

Todos os participantes realizaram o CPX em esteira rolante convencional (ATL, Imbrasport, Brasil). O CPX iniciou com dois minutos de aquecimento, velocidade de 3,0 km/h e inclinação de 2,5%, no qual, a inclinação manteve-se constante durante todos os CPX. Após os dois minutos de aquecimento, o CPX iniciou com uma taxa de incremento de velocidade de 0,75 - 0,85 km/h por minuto de acordo com o protocolo individualizado de rampa de Harbour citado por Wasserman *et al.* (60) e com duração de 8 a 12 minutos (52, 61) até a fadiga voluntária do participante.

Durante o CPX, nós registramos o consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) e a velocidade no esforço máximo (max). Também durante o CPX, a produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ), quociente respiratório (QR), razão de trocas gasosas, fração expirada de oxigênio, fração expirada dióxido de carbono e o tempo de esforço total (TET) foram registrados. O  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ , QR, razão de trocas gasosas, fração expirada de oxigênio e fração expirada dióxido de carbono foram mensuradas pela troca gasosa pulmonar usando um ergoespirômetro – Cortex Metalyzer 3B (Biophysik, Leipzig, Germany) respiração-a-respiração até fadiga voluntária do participante.

O CPX foi interrompido quando o voluntário atingia fadiga voluntária. O  $\dot{V}O_2$  máximo ( $\dot{V}O_{2max}$ ) foi determinado quando o participante atingia, além da fadiga voluntária, no mínimo três dos quatro critérios a seguir: a)  $\dot{V}O_2$  de platô definido por uma alteração  $\leq 150$   $ml \cdot min^{-1}$  apesar do contínuo aumento de carga; b)  $\pm 10$  bpm da FC máxima predita pela idade por Tanaka *et al.* (62) no máximo do esforço; c) percepção subjetiva de esforço (PSE) no pico do esforço  $\geq 17$  na escala de 6-20; d)  $QR \geq 1,10$  (52, 63). Imediatamente após a interrupção do CPX, a recuperação iniciava como o

participante caminhando na velocidade de 2,4 km/h e inclinação em 2,5%, segundo protocolo de Cole *et al.* (53), com duração de cinco minutos.

#### 4.4 Análise da frequência cardíaca e da variabilidade da frequência cardíaca

A FC e os iRR foram registradas por meio de um válido e reproduzível monitor de frequência cardíaca da marca Polar® (modelo, RS800CX, Polar™, Kempele, Finlândia) com taxa de amostragem de 1000Hz (64, 65). Em seguida, os arquivos com as séries de iRR foram transferidos para um computador para o processamento dos dados e para a análise *off-line* da FC e da VFC utilizando o *Polar Pro Trainer 5 software* e o *Kubios HRV software (version 2.2, Kuopio, Finland)*, respectivamente (66).

Todos os seguimentos de iRR foram analisados visualmente, e ocasionalmente os artefatos foram manualmente e/ou automaticamente removidos (< 1% dos registros) (67). A identificação e remoção automática dos artefatos foram por meio do método de limiar, que consiste em selecionar os iRR maiores ou menores que 0,45s (muito baixo), 0,35s (baixo), 0,25s (médio), 0,15s (forte) e 0,05s (muito forte) em comparação aos iRR médios (66). Nós utilizamos o limiar médio que removeu apenas os pontos ectópicos observados visualmente, visto que, o traçado não perdeu o padrão fisiológico e a remoção não ultrapassou 1% do registro.

A atividade parassimpática foi avaliada pela raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iRR adjacentes normais (rMSSD), um índice no domínio do tempo que não apresenta influência da arritmia sinusal respiratória (40). No repouso, o rMSSD foi avaliado usando a medida da VFC de curto prazo (séries de cinco minutos) na posição supina (rMSSD<sub>sup</sub>) e ortostática (rMSSD<sub>ort</sub>), e os valores absolutos ( $\Delta_{\text{abs}}\text{rMSSD}_{\text{rep}}$ ) e relativos ( $\Delta_{\%}\text{rMSSD}_{\text{rep}}$ ) de rMSSD foram calculados pela subtração do rMSSD<sub>ort</sub> por rMSSD<sub>sup</sub>.

Durante o CPX, o rMSSD foi avaliado utilizando a medida da VFC de ultracurto prazo (séries  $\leq$  um minuto) no máximo esforço (30 segundos finais) quando os participantes atingiam a fadiga voluntária (rMSSD<sub>max</sub>). Assim, nós avaliamos a retirada parassimpática subtraindo rMSSD<sub>max</sub> do rMSSD<sub>ort</sub> através da variação absoluta ( $\Delta_{\text{abs}}\text{rMSSD}_{\text{cpx}}$ ) e relativa ( $\Delta_{\%}\text{rMSSD}_{\text{cpx}}$ ) (20). Após CPX, o

rMSSD foi avaliado em cada segmento de um minuto ao longo da recuperação ativa, ou seja, no 1º, 3º e 5º minuto de recuperação. Desta forma, nós avaliamos o coeficiente de recuperação de rMSSD (CRrMSSD) que descreve a magnitude da reativação parassimpática, a cada minuto de recuperação, em relação retirada parassimpática ( $\Delta_{\text{absrMSSD}_{\text{cpx}}}$ ) durante CPX, ou seja, CRrMSSD descreve o quanto de atividade parassimpática recuperou em cada minuto, 1º, 3º, 5º minuto, após o CPX em relação a retirada parassimpática ( $\Delta_{\text{absrMSSD}_{\text{cpx}}}$ ) durante CPX. Portanto, em termos percentuais, o CRrMSSD foi calculado em cada minuto de recuperação, 1º, 3º e 5º minuto, utilizando a seguinte equação:  $\text{CRrMSSD}_{x^{\circ}\text{min}} = [(\text{rMSSD}_{x^{\circ}\text{min}}/\Delta_{\text{absrMSSD}_{\text{cpx}}}) \times 100]$ . A medida da VFC de curto e ultracurto prazo de análise quantitativa dispensam a estacionariedade da série de FC permitindo a análise durante e após o CPX (40, 41).

A FC nas posições supina ( $\text{FC}_{\text{sup}}$ ) e ortostática ( $\text{FC}_{\text{ort}}$ ) foram registradas conforme descrito anteriormente na condição de repouso, e as variações absolutas ( $\Delta_{\text{absFC}}$ ) e relativas ( $\Delta_{\%}\text{FC}$ ) foram calculadas subtraindo a  $\text{FC}_{\text{ort}}$  da  $\text{FC}_{\text{sup}}$ . Durante o CPX, o registro da FC foi imediatamente após os dois minutos de aquecimento no início do CPX ( $\text{FC}_{\text{inicial}}$ ) e no máximo esforço ( $\text{FC}_{\text{max}}$ ). Também durante o CPX, a reserva cronotrópica (RC) foi calculada subtraindo a  $\text{FC}_{\text{max}}$  da  $\text{FC}_{\text{ort}}$  (7, 9). Imediatamente após o CPX, a FC foi registrada no 1º, 3º e 5º minuto, e o valor absoluto da FCR foi calculado subtraindo a FC no 1º, 3º e 5º minuto durante a recuperação da  $\text{FC}_{\text{max}}$  (20, 53). Também durante o período de recuperação, o CRFC foi calculado com vistas a normalização da FCR nas diferenças individuais da RC. Desta forma, o CRFC descreve o quanto a FC recuperou em cada minuto, 1º, 3º, 5º minuto, após o CPX em relação ao aumento cronotrópico (RC). Portanto, em termos percentuais, o CRFC foi calculado utilizando a seguinte equação:  $\text{CRFC}_{x^{\circ}\text{min}} = [(\text{FCR}_{x^{\circ}\text{min}}/\text{RC}_{\text{pico}}) \times 100]$  (21, 31).

#### 4.5 Análise estatística

Nós utilizamos o *Statistical Package for Social Sciences*<sup>TM</sup> — *SPSS 23.0* — (*Armonk, New York*) para processamento estatístico dos dados e o *GraphPadPrism 8*<sup>TM</sup> *for Windows* (*La Jolla, California*) para a construção dos gráficos.

O tamanho amostral mínimo foi determinado com base nos dados de Laborde *et al.* (42), no qual se sugere uma amostra de 21 participantes suficiente para detectar grandes tamanhos de efeito. Além disso, nós realizamos um cálculo de tamanho de amostra *a priori* de poder por meio do *software G\*Power 3.1.9.7 para Windows* (68). Desta forma, o cálculo sugere que 27 participantes são necessários em cada grupo (54 participantes no total) a fim de atingir 80% de poder, tamanho de efeito grande e nível de significância bicaudal 0,05.

A normalidade univariada dos dados foi verificada pelo *teste de Shapiro-Wilk*, análise do gráfico de probabilidade normal *Q-Q plot*, histograma de distribuição de frequência e pelo score Z obtido por meio da divisão dos valores de simetria e curtose pelos erros padrão delas (erro padrão de simetria e erro padrão de curtose). Assim, caso o score Z calculado alcance um valor que exceda  $\pm 1,96$ , haverá problemas de assimetria ou curtose para um nível de significância de 0,05 (69, 70).

A análise de homogeneidade das matrizes de covariância de cada variável dependente foi verificada pelo *teste de Box'M* e a análise de homoscedasticidade foi verificada pelo *teste de Levene*. Para a detecção de outliers univariada, um escore padronizado foi adotado após a conversão de todas as variáveis dependentes em escores padronizados e foi removido da análise o escore padronizado com valor de maior que  $\pm 2,5$ . Nós usamos a média e desvio padrão como estatísticas descritivas nos dados que apresentaram conformidade com os pressupostos de normalidade. Caso contrário, os dados são apresentados como mediana e quartis (25 e 75 percentis).

Dependendo dos pressupostos atendidos pelos dados, as análises inferenciais foram executadas com o teste-t independente ou o teste de Mann-Whitney. As variáveis dependentes que atenderam as premissas de normalidade, homoscedasticidade, ausência de outlier e grupos com tamanhos semelhantes, a fim de mitigar a inflação do erro tipo I devido a testes múltiplos de variáveis dependentes, nós utilizamos o teste de análise multivariada de variância (MANOVA) na análise comparativa em mais de uma variável dependente para uma única variável independente. A análise de variância (ANOVA) de cada variável dependente foi realizada pela MANOVA.

O teste de regressão linear simples foi realizado nos dados que atenderam os pressupostos de normalidade, linearidade dos parâmetros, normalidade dos resíduos, valores independentes, teste homoscedasticidade, ausência de autocorrelação dos resíduos (teste de Durbin-Watson), ausência de multicolinearidade e ausência de outliers, com vistas ao modelo explicativo (71).

O tamanho de efeito utilizado para o teste-t independente foi o Cohen's d adotando o seguinte critério de interpretação:  $d \leq 0,2$ : trivial efeito;  $d > 0,2$  e  $< 0,5$ : pequeno efeito;  $d \geq 0,5$  e  $< 0,8$ : médio efeito; e  $d \geq 0,8$ : efeito grande. O tamanho de efeito usado para o teste de teste Mann-Whitney foi por meio do score Z adotando o seguinte critério de interpretação:  $\leq 0,1$ : trivial efeito;  $> 0,1 - \leq 0,3$ : pequeno efeito;  $> 0,3 - \leq 0,5$ : efeito moderado;  $> 0,5$ : efeito grande (72). O tamanho de efeito utilizado para a MANOVA foi o eta quadrado multivariado ( $M\eta^2$ ) adotando o seguinte critério de interpretação:  $\leq 0,02$ : trivial efeito;  $> 0,02$  e  $\leq 0,13$ : pequeno efeito;  $> 0,13$  e  $\leq 0,26$ : efeito moderado; e  $> 0,26$ : efeito grande (73). O nível de significância estatística bicaudal foi estabelecido em  $p \leq 0,05$ .

## 5. Resultados

A tabela – 1 apresenta os valores comparativos de idade, IMC, TET, PSE, QR, velocidade e consumo de oxigênio no GAP e GBP. A MANOVA para cinco variáveis dependentes ( $\dot{V}O_{2max}$ , velocidade<sub>max</sub>, TET, PSE e QR) apresentou diferença significativa entre os grupos de acordo com o rastreo de Pillai ( $< 0,01$ ). Nós observamos um tamanho de efeito trivial (0,0) para o IMC e tamanho de efeito pequeno (0,06) para  $\dot{V}O_{2max}$ , PSE e QR, mas nós não observamos diferença significativa entre os grupos no IMC,  $\dot{V}O_{2max}$ , PSE e QR ( $p \geq 0,09$ ). Contudo, nós observamos um tamanho de efeito grande (1,1) e menor valor na idade do GAP em comparação ao GBP ( $p < 0,01$ ) e um tamanho de efeito pequeno (0,06) com maiores valores de velocidade<sub>max</sub> e TET no GAP comparativo ao GBP ( $p \leq 0,02$ ).

Tabela 1 – Média ( $\pm$  desvio padrão) dos valores de idade, índice de massa corporal e das variáveis de intensidade durante teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática

Variáveis	GAP	GBP	Diferença entre as médias (95% IC)	Tamanho do Efeito	P
Idade (anos)	22,5 $\pm$ 2,5	27,7 $\pm$ 5,8	-5,5 (-7,4 – -2,8)	1,1 (GE) <sup>‡</sup>	< 0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 $\pm$ 2,4	23,9 $\pm$ 2,5	-0,02 (-1,3 – 1,2)	0,0 (TE) <sup>‡</sup>	0,96
$\dot{V}O_{2max}$ (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	47,7 $\pm$ 7,4	46,4 $\pm$ 8,0	1,2 (-2,7 – 5,2)		0,54
Velocidade <sub>max</sub> (km/h)	12,8 $\pm$ 1,3	12,0 $\pm$ 1,4	0,8 (0,1 – 1,6)		0,02
TET (s)	670,3 $\pm$ 48,61	621,8 $\pm$ 64,4	48,5 (19,3 – 77,7)	0,06 (PE) <sup>‡</sup>	< 0,01
PSE	15,9 $\pm$ 1,7	16,6 $\pm$ 1,5	-0,6 (-1,5 – 0,1)		0,11
QR	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,04 (-0,007 – 0,1)		0,09

GAP: grupo com alta atividade parassimpática na posição ortostática; GBP: grupo com baixa atividade parassimpática na posição ortostática; IC: intervalo de confiança; kg: quilogramas; m: metros;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio; ml: mililitros; min: minutos; km: quilômetros; h: hora; max: máximo esforço; TET: tempo de esforço total; PSE: percepção subjetiva de esforço; QR: quociente respiratório; ‡: Coehen's D; †: eta quadrado multivariado; GE: grande efeito; TE: trivial efeito; PE: pequeno efeito; \* $p \leq 0,05$

A tabela – 2 apresenta os valores comparativos da dinâmica da frequência cardíaca antes, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo entre os grupos. A MANOVA para quatro variáveis dependentes no repouso (FC<sub>sup</sub>, FC<sub>ort</sub>,  $\Delta_{abs}FC$  e  $\Delta\%FC$ ), três variáveis dependentes (FC<sub>inicial</sub>, FC<sub>max</sub> e RC) durante CPX e três variáveis dependentes (CRFC<sub>1°min</sub>, CRFC<sub>3°min</sub> e CRFC<sub>5°min</sub>) após teste de esforço cardiopulmonar máximo apresentaram diferença significativa entre os grupos de acordo com o rastreo de Pillai ( $\leq 0,03$ ). A MANOVA para três variáveis dependentes (FCR<sub>1°min</sub>,

FCR<sub>3°min</sub> e FCR<sub>5°min</sub>) após teste de esforço cardiopulmonar máximo não apresentou diferença significativa entre os grupos de acordo com o rastreo de Pillai (0,57).

No repouso, nós observamos um tamanho de efeito pequeno (0,03), no qual o GAP apresentou menores valores de FC<sub>sup</sub> e FC<sub>ort</sub> ( $p \leq 0,01$ ) comparado ao GBAP. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na  $\Delta_{abs}FC$  e  $\Delta\%FC$  ( $p \geq 0,47$ ). Durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo, nós observamos um tamanho de efeito pequeno (0,13) com maiores valores de RC no GAP comparado ao GBP ( $p \leq 0,02$ ). Apesar do tamanho de efeito pequeno (0,13), não foi observada diferenças significativas entre os grupos na FC<sub>inicial</sub> e FC<sub>max</sub> ( $p \geq 0,07$ ). Após o teste de esforço cardiopulmonar máximo, nós não observamos diferença significativa entre os grupos na FCR<sub>1°min</sub>, FCR<sub>3°min</sub> e FCR<sub>5°min</sub> ( $p \geq 0,17$ ) com tamanho de efeito trivial (0,001). Contudo, observamos tamanho de efeito pequeno (0,04) e diferença significativa com menores valores de CRFC<sub>1°min</sub>, CRFC<sub>3°min</sub> e CRFC<sub>5°min</sub> no GAP comparativamente ao GBP ( $p < 0,01$ ).

Tabela 2 - Média ( $\pm$  desvio padrão) dos valores comparativos da dinâmica da frequência cardíaca no repouso, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática.

Variáveis	GAP	GBP	Diferença entre as médias (95% IC)	Tamanho do Efeito	*p
<b>Repouso</b>					
FC <sub>sup</sub> (bpm)	55,4 $\pm$ 7,0	60,2 $\pm$ 6,1	-4,7 (-8,1 - -1,3)	0,03 (PE) <sup>†</sup>	$\leq 0,01$
FC <sub>ort</sub> (bpm)	73,2 $\pm$ 8,9	79,2 $\pm$ 7,3	-5,9 (-10,2 - -1,7)		$\leq 0,01$
$\Delta_{abs}FC$ (bpm)	17,8 $\pm$ 7,0	19,0 $\pm$ 6,1	-1,2 (-4,6 - 2,1)		0,47
$\Delta\%FC$ (%)	32,9 $\pm$ 15,6	32,2 $\pm$ 12,2	0,7 (-6,3 - 7,8)		0,84
<b>Esforço</b>					
FC <sub>inicial</sub> (bpm)	87,2 $\pm$ 11,2	91,4 $\pm$ 10,6	-4,1 (-9,7 - 1,4)	0,13 (PE) <sup>†</sup>	0,14
FC <sub>max</sub> (bpm)	191,4 $\pm$ 9,9	187,2 $\pm$ 7,9	4,2 (-0,4 - 8,8)		0,07
RC (bpm)	118,1 $\pm$ 9,2	107,9 $\pm$ 7,3	10,1 (5,9 - 14,4)		< 0,01
<b>Recuperação</b>					
FCR <sub>1°min</sub> (bpm)	23,5 $\pm$ 7,8	26,0 $\pm$ 6,5	-2,5 (-6,2 - 1,1)	0,001 (TE) <sup>†</sup>	0,17
FCR <sub>3°min</sub> (bpm)	58,2 $\pm$ 10,9	60,1 $\pm$ 8,0	-1,9 (-6,8 - 2,9)		0,43
FCR <sub>5°min</sub> (bpm)	66,4 $\pm$ 10,7	68,1 $\pm$ 7,8	-1,6 (-6,5 - 3,1)		0,49
CRFC <sub>1°min</sub> (%)	19,8 $\pm$ 6,2	24,1 $\pm$ 6,0	-4,3 (-7,4 - -1,1)		< 0,01
CRFC <sub>3°min</sub> (%)	49,5 $\pm$ 9,7	55,8 $\pm$ 7,4	-6,3 (-10,7 - -1,8)		0,04 (PE) <sup>†</sup>
CRFC <sub>5°min</sub> (%)	56,5 $\pm$ 9,9	63,3 $\pm$ 8,2	-6,7 (-11,4 - -2,1)		< 0,01

GAP: grupo com alta atividade parassimpática na posição ortostática; GBP: grupo com baixa atividade parassimpática na posição ortostática; IC: intervalo de confiança; FC: frequência cardíaca; sup: posição supina; bpm: batimentos por minuto; ort: posição ortostática;  $\Delta_{abs}$ : variação absoluta;  $\Delta\%$ : variação relativa; max: máximo; RC: reserva cronotrópica; min: minuto; FCR: frequência cardíaca de recuperação; CR: coeficiente de recuperação; PE: pequeno efeito; TE: trivial efeito; †: eta quadrado multivariado; \*Teste MAVOVA;  $p \leq 0,05$

A tabela – 3 apresenta os valores comparativos da atividade parassimpática antes, durante e após CPX entre o GAP e GBP. No repouso, o GAP apresentou maiores valores de  $rMSSD_{sup}$  e  $rMSSD_{ort}$  comparado ao GBP ( $p < 0,01$ ) e um tamanho de efeito grande ( $> 0,6$ ). Nós observamos um tamanho de efeito pequeno (0,2), mas não observamos diferença significativa entre os grupos na  $\Delta_{abs}rMSSD_{rep}$  e  $\Delta\%rMSSD_{rep}$  ( $p > 0,05$ ). Durante o CPX, nós observamos um tamanho de efeito trivial (0,1) e não observamos diferença significativa entre os grupos no  $rMSSD_{max}$  ( $p = 0,31$ ), mas nós observamos um grande efeito ( $> 0,6$ ) com maiores valores de  $\Delta_{abs}rMSSD_{cpx}$  e  $\Delta\%rMSSD_{cpx}$  no GAP comparado ao GBP ( $\leq 0,01$ ). Após CPX, nós observamos um tamanho de efeito trivial ( $< 0,03$ ) e não observamos diferença significativa entre os grupos no  $rMSSD_{3^\circ min}$  e  $rMSSD_{5^\circ min}$  ( $p \geq 0,80$ ). Entretanto, o GAP apresentou maiores valores de  $rMSSD_{1^\circ min}$  e tamanho de efeito pequeno (0,3) comparado ao GBP ( $p = 0,02$ ). Também, o GAP apresentou menores valores de  $CRrMSSD_{1^\circ min}$ ,  $CRrMSSD_{3^\circ min}$  e  $CRrMSSD_{5^\circ min}$  e tamanho de efeito grande ( $\geq 0,5$ ) comparado ao GBP ( $p < 0,01$ ).

Tabela 3 – Mediana (25 – 75 percentis) dos valores comparativos da atividade parassimpática no repouso, durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos caracterizados com alta atividade parassimpática (n=31) e baixa atividade parassimpática (n=30) na posição ortostática.

Variáveis	GAP	GBP	Diferença entre as medianas (95% IC)	Tamanho do Efeito	*p
<b>Repouso</b>					
$rMSSD_{sup}$ (ms)	73,3 (56,2 – 97,5)	38,5 (28,8 – 61,4)	30,5 (18,4 – 41,9)	0,6 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
$rMSSD_{ort}$ (ms)	34,6 (28,3 – 51,0)	20,3 (14,9 – 21,9)	16,5 (12,6 – 23,3)	0,8 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
$\Delta_{abs}rMSSD_{rep}$ (ms)	32,8 (18,3 – 60,3)	18,8 (12,5 – 40,2)	10,9 (-0,1 – 21,2)	0,2 (PE) <sup>†</sup>	0,056
$\Delta\%rMSSD_{rep}$ (%)	49,9 (34,0 – 61,4)	51,3 (43,5 – 65,4)	-6,5 (-15,0 – 3,1)	0,2 (PE) <sup>†</sup>	0,17
<b>Esforço</b>					
$rMSSD_{max}$ (ms)	4,9 (3,7 – 6,1)	4,3 (3,5 – 5,3)	0,3 (-0,3 – 1,1)	0,1 (TE) <sup>†</sup>	0,31
$\Delta_{abs}rMSSD_{cpx}$ (ms)	30,8 (22,9 – 44,7)	14,6 (10,6 – 18,3)	16,1 (11,8 – 23,0)	0,8 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
$\Delta\%rMSSD_{cpx}$ (%)	85,6 (82,3 – 89,6)	76,0 (68,5 – 82,6)	10,1 (6,3 – 14,4)	0,6 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
<b>Recuperação</b>					
$rMSSD_{1^\circ min}$ (ms)	4,1 (3,5 – 5,1)	3,5 (2,7 – 4,7)	0,6 (0,09 – 1,1)	0,3 (PE) <sup>†</sup>	0,02
$rMSSD_{3^\circ min}$ (ms)	4,1 (3,0 – 5,9)	3,8 (3,2 – 6,2)	-0,05 (-0,6 – 0,6)	0,02 (TE) <sup>†</sup>	0,88
$rMSSD_{5^\circ min}$ (ms)	4,3 (3,3 – 4,8)	4,2 (3,3 – 5,7)	-0,1 (-0,8 – 0,7)	0,03 (TE) <sup>†</sup>	0,80
$CRrMSSD_{1^\circ min}$ (%)	15,0 (9,8 – 17,9)	25,5 (16,4 – 42,2)	-10,1 (-17,6 – -5,3)	0,5 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
$CRrMSSD_{3^\circ min}$ (%)	13,4 (8,6 – 20,1)	27,0 (20,8 – 51,8)	-14,0 (-21,5 – -9,2)	0,6 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01
$CRrMSSD_{5^\circ min}$ (%)	15,2 (9,2 – 20,2)	28,3 (23,2 – 47,3)	-16,1 (-23,6 – -10,3)	0,6 (GE) <sup>†</sup>	< 0,01

GAP: grupo com alta atividade parassimpática na posição ortostática; GBP: grupo com baixa atividade parassimpática na posição ortostática; IC: intervalo de confiança;  $rMSSD$ : raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iRR adjacentes normais; sup: posição supino; ms: milissegundos; ort: posição ortostática;  $\Delta_{abs}$ : variação absoluta;  $\Delta\%$ : variação relativa; rep: repouso; max: máximo; cpx: teste de esforço cardiopulmonar máximo; min: minuto; CR: coeficiente de recuperação; GE: grande efeito; †: Score-Z; PE: pequeno efeito; TE: trivial efeito; \*Teste de Mann-Whitney;  $p \leq 0,05$

A tabela – 4 apresenta a análise de regressão linear explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática (ortostática) no tempo de esforço total e na dinâmica da frequência cardíaca no repouso, esforço e recuperação. Os resultados demonstram que ao inserir a variável independente, o modelo melhora a capacidade de explicar o comportamento das variáveis dependentes ( $p < 0,01$ ). Assim, o comportamento das variáveis resposta (dependentes) pode ser explicada pela variável preditora (independente).

Em outras palavras, para cada unidade de incremento (1 ms) de  $rMSSD_{ort}$  há um aumento de 1,9 s no TET e 0,4 bpm na RC, no qual, o  $rMSSD_{ort}$  explica de 13% e 34% da variância do TET e da dinâmica da frequência cardíaca durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo. Também, para cada unidade de incremento (1 ms) de  $rMSSD_{ort}$  há uma redução 0,2 bpm na  $FC_{sup}$ ,  $FC_{ort}$  e  $CRFC_{3^{\circ}min}$  e de 0,3 bpm no  $CRFC_{5^{\circ}min}$ , no qual, o  $rMSSD_{ort}$  explica de 13% até 16% da variância da dinâmica da frequência cardíaca no repouso e após teste de esforço cardiopulmonar máximo.

Por outro lado, a variável preditora ( $rMSSD_{ort}$ ) de atividade parassimpática de repouso não explica o comportamento das variáveis dependentes velocidade, consumo de oxigênio e FC durante CPX e FCR após CPX. Ou seja, ao inserir a variável independente, o modelo não melhora a capacidade de explicar o comportamento das variáveis dependentes ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4 – Análise de regressão linear explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática, na posição ortostática, no tempo de esforço total e na dinâmica da frequência cardíaca no repouso, durante e após teste cardiopulmonar máximo.

Variável independente	Variáveis dependentes	Inclinação	R <sup>2</sup>	95% IC para a inclinação	*p
$rMSSD_{ort}$ (ms)	TET (s)	1,9	16%	0,7 – 3,0	< 0,01
	$FC_{sup}$ (bpm)	-0,2	16%	-0,3 – -0,09	< 0,01
	$FC_{ort}$ (bpm)	-0,2	16%	-0,4 – -0,1	< 0,01
	RC (bpm)	0,4	34%	0,2 – 0,6	< 0,01
	$CRFC_{1^{\circ}min}$ (bpm)	-0,1	6%	-0,2 – 0,004	0,058
	$CRFC_{3^{\circ}min}$ (bpm)	-0,2	13%	-0,4 – -0,09	< 0,01
	$CRFC_{5^{\circ}min}$ (bpm)	-0,3	16%	-0,4 – -0,1	< 0,01

Inclinação: coeficiente de regressão; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação; IC: intervalo de confiança; rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes normais; ort: posição ortostática; TET: tempo de esforço total; s: segundos; FC: frequência cardíaca; sup: posição supina; bpm: batimentos por minuto; RC: reserva cronotrópica; min: minutos; CR: coeficiente de recuperação; min: minutos; \*Teste de regressão linear;  $p \leq 0.05$ .

## 6. Discussão

Observamos novos e relevantes achados em relação aos valores da dinâmica da frequência cardíaca e da atividade parassimpática durante e após teste de esforço cardiopulmonar máximo em indivíduos com diferentes níveis de atividade parassimpática no repouso.

Nós observamos que o grupo com alta atividade parassimpática na posição ortostática (GAP –  $rMSSD \geq 25,04$ ) apresenta maiores valores de retirada parassimpática e reserva cronotrópica durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo, e no período de recuperação após o teste de esforço cardiopulmonar máximo, nós não observamos diferenças significativas nos valores de frequência cardíaca de recuperação, mas observamos menores valores de coeficiente de recuperação da frequência cardíaca e o coeficiente de recuperação da atividade parassimpática no primeiro, terceiro e quinto minuto de recuperação comparativamente ao grupo com baixa atividade parassimpática na posição ortostática (GBP –  $rMSSD < 25,04$ ).

Desta forma, a base funcional da interação entre a atividade parassimpática (ortostática) de repouso com as respostas da FC e da atividade parassimpática durante e após CPX é de difícil explicação considerando a complexidade dos mecanismos envolvidos no controle da atividade parassimpática (16, 74). Entretanto, nosso estudo sugere que a atividade parassimpática, na posição ortostática, atue como um marcador de “flexibilidade” para uma adequada alostase da modulação autonômica cardíaca em diferentes condições funcionais (esforço e recuperação).

A maioria dos estudos identificados na literatura explorou a relação entre a atividade parassimpática de repouso com a FCR no primeiro minuto de recuperação (23-27) ou a FCR ou a atividade parassimpática no terceiro minuto de recuperação (28, 29) após CPX ou TES. Poucos estudos exploraram a relação entre a atividade parassimpática de repouso com a FCR e atividade parassimpática diversos minutos de recuperação após CPX ou submáximo no mesmo estudo (21, 30, 31).

Os estudos que exploraram a relação entre a atividade parassimpática de repouso (posição supina) com a  $FCR_{1^{\circ}min}$  de recuperação ativa (ortostática) (23, 24) ou recuperação passiva (ortostático ou sentado) após CPX (25, 26) não observaram correlações significativas. Contudo, Danieli *et al.* (27) observaram correlação positiva significativa entre a atividade parassimpática de repouso (supino) com  $FCR_{1^{\circ}min}$  passiva (sentada) após TES. Também, outros estudos observaram correlação positiva significativa entre a atividade parassimpática de repouso (supino) com a atividade parassimpática após CPX (29) ou FCR após TES (28) no terceiro minuto de recuperação passiva (supino).

No mesmo sentido, Molina *et al.* (21) observaram correlações negativas significativas entre a atividade parassimpática de repouso (ortostática) com a FCR e o CRFC no terceiro e quinto minuto de recuperação ativa após CPX e não observaram correlações significativas da FCR e CRFC no primeiro minuto de recuperação. Também, Garcia *et al.* (30) observaram correlações negativas significativas entre a FC de repouso (supina e ortostática) com a FCR e a atividade parassimpática no terceiro e quinto minuto de recuperação passiva (ortostático) após TES e não observaram correlações significativas com a FCR e atividade parassimpática no primeiro minuto de recuperação. Molina *et al.* (31) além de demonstrarem correlações positivas significativa entre a reatividade relativa parassimpática após mudança postural ( $\Delta\%_{or}MSSD_{rep}$ ) no repouso com o CRFC no primeiro, terceiro e quinto minutos de recuperação ativa após CPX, também foram pioneiros em demonstrar que indivíduos com alta reatividade parassimpática previamente ao esforço apresentaram maior FCR e CRFC no primeiro, terceiro e quinto minuto de recuperação ativa após CPX comparados com indivíduos com baixa reatividade parassimpática.

Destaca-se que o registro da FC e da atividade parassimpática são medidas fisiológica de baixo custo, não invasivas, de fácil uso, práticas e viáveis, o que as tornam acessíveis aos pesquisadores e aos profissionais da área da saúde. A compreensão abrangente da relação entre essas medidas talvez possa fornecer importantes implicações clínicas e funcionais para pesquisas e na prescrição de exercícios físicos (1, 3, 5, 11, 12). Em outras palavras, estudos clínicos demonstram que baixos níveis de atividade parassimpática no repouso, obtidos por meio do registro curto (5 min), são associados

ao aumento morbimortalidade cardiovascular (2, 46). Assim como, esse cenário também está associado com a condição de *overreaching* não funcional (síndrome de *overtraining*) para o monitoramento da condição de treinamento (1, 3, 5, 11, 12, 75).

Portanto, os resultados do presente estudo concordam parcialmente com os estudos supracitados, ou seja, nós não observamos diferenças significativas (tamanho de efeito trivial) entre os valores de FCR no primeiro, terceiro e quinto minuto de recuperação e nos valores de atividade parassimpática no terceiro e quinto minuto de recuperação entre os grupos. Contudo, o GAP apresenta menores valores de CRFC e CRrMSSD no primeiro, terceiro e quinto minuto de recuperação comparado ao GBP.

Durante o CPX, o aumento da FC (reserva cronotrópica) ocorre devido a retirada da atividade parassimpática com simultâneo aumento da atividade simpática, e após CPX, no primeiro minuto de recuperação, a redução da FC (cardiodesaceleração) ocorre devido rápida reentrada da atividade parassimpática (reativação) e, do terceiro ao quinto minuto, a redução da FC ocorre devido ao aumento da atividade parassimpática com progressiva retirada da atividade simpática (16). Logo, esta coativação entre as atividades parassimpática e simpática ocorre ao longo de vários minutos após CPX (16, 76). Portanto, uma plausível explicação da ausência das diferenças significativas entre os valores de FCR ao longo da recuperação após CPX pode ser devido a semelhantes valores de atividade parassimpática entre os grupos (GAP vs GBP) durante o período de recuperação.

Outro aspecto importante é que os estudos supracitados (21, 23-31) impossibilitam a análise das respostas da FC e da atividade parassimpática durante o esforço, pois utilizam um tipo de abordagem estatística (análise correlação), no qual, demonstram apenas a direção e a magnitude da relação entre essas variáveis (77). Ou seja, esses estudos apresentam apenas a relação entre a atividade parassimpática de repouso com a capacidade de recuperação da FC e reativação parassimpática após CPX ou TES, sem que o esforço seja explorado como uma variável que pode influenciar nas respostas da FC e da atividade parassimpática durante e após o esforço.

Portanto, há poucos estudos que exploraram a relação entre a atividade parassimpática de repouso com a dinâmica da FC e da atividade parassimpática durante esforço máximo ou submáximo (20, 78). Nunan *et al.* (78) observaram correlação positiva significativa entre a atividade parassimpática (supino) com RC durante CPX. Entretanto, Garcia *et al.* (20) observaram, durante TES, que indivíduos com bradicardia ( $FC < 60$  bpm) apresentam maior RC e retirada parassimpática, bem como, maior atividade parassimpática de repouso (supino e ortostático) e maiores valores de FCR e atividade parassimpática, no terceiro e quinto minuto de recuperação após TES comparado a indivíduos com normocardia ( $FC \geq 60$  bpm). Além de avançar como um modelo de regressão linear explicativa demonstrando que os valores de FC de repouso (supino) explicam a variação da dinâmica da FC no repouso, esforço e recuperação de 11 a 48% em homens fisicamente ativos.

Como destaque do nosso estudo, nós observamos que o GAP ( $rMSSD \geq 25,04$ ) apresenta menores valores de FC e maiores valores de atividade parassimpática (supina e ortostática) no repouso, e durante CPX nós observamos maiores valores de retirada parassimpática e maior RC comparado ao GBP ( $rMSSD < 25,04$ ). Desta forma, as divergências entre os resultados do presente estudo com a literatura apresentada podem ser devido ao esforço aplicado, visto que, a intensidade (máximo ou submáximo), duração, ergômetro (bicicleta ou esteira), tipo de recuperação (ativa ou passiva) e posição corporal (supina, ortostática ou sentada) podem influenciar nas respostas da FC e da atividade parassimpática durante e após o esforço (16, 57).

Diversos estudos não observaram correlações significativas entre a atividade parassimpática de repouso (supino e ortostático) com o  $\dot{V}O_{2max}$  (14, 79) e velocidade no máximo esforço (14) durante CPX. Desta forma, não observamos diferença significativa entre os grupos nos parâmetros para determinar o máximo esforço ( $\dot{V}O_{2max}$ , PSE,  $FC_{pico}$  e QR. Contudo, apesar de que todos os voluntários realizaram o CPX entre 8-12 minutos, nós observamos maiores valores de velocidade no máximo esforço e TET no GAP comparativo ao GBP, apesar de semelhante  $\dot{V}O_{2max}$ . Ou seja, para

atingir semelhantes valores de  $\dot{V}O_{2max}$  o GAP realizou em média 48,5 segundos a mais no TET e atingiram em média 0,8 km/h a mais no máximo esforço comparado ao GBP.

Portanto, como o CRFC e o CRrMSSD descrevem o quanto a FC e a atividade parassimpática recuperaram a cada minuto (1°, 3°, 5°) após o CPX em relação ao aumento cronotrópico total (RC) ou de retirada parassimpática ( $\Delta_{abs}rMSSD_{cpX}$ ), respectivamente, os menores valores de CRFC e de CRrMSSD (1°, 3°, 5°) após CPX no GAP são devidos aos maiores aumentos de reserva cronotrópica e maiores valores de retirada parassimpática, do repouso (ortostático) até o máximo esforço, em resposta a uma maior intensidade atingida no máximo esforço ( $velocidade_{max}$ ) e um maior tempo de esforço total, apesar de semelhantes valores de  $\dot{V}O_{2max}$ , comparado ao GBP. Em outras palavras, os menores valores encontrados de CRFC ou CRrMSSD não descreve um prejuízo na capacidade de recuperação da FC e da atividade parassimpática, mas sim, uma capacidade de alostase da modulação autonômica cardíaca mais eficiente no GAP, tendo em vista, os valores semelhantes de FCR (1°, 3°, 5°) entre os grupos.

Consequentemente, estes resultados vão ao encontro do conceito de que maiores níveis de atividade parassimpática de repouso, registrada na posição ortostática, antes de uma demanda funcional adaptativa, como o exercício, pode ser considerado um marcador preliminar de eficiência nas respostas cronotrópicas e parassimpáticas durante e após o exercício (5, 21, 22).

Assim, a novidade do presente estudo é que esses resultados abrem uma nova possibilidade na análise da atividade parassimpática (ortostática) como uma ferramenta preliminar para a tomada de decisão, considerando seu potencial de informações úteis relacionadas à “flexibilidade” autonômica cardíaca (capacidade de alostase) do indivíduo sem despesas com testes clínicos de exercício para inferir as respostas da FC e da atividade parassimpática cardíaca em diferentes condições funcionais (exercício e recuperação). Do ponto de vista clínico, os resultados apresentados podem ser considerados importantes na avaliação da saúde cardiovascular, mas isso está além do nosso escopo, portanto, novos estudos devem ser realizados a fim de confirmar essa hipótese em diferentes populações com e sem doenças.

Ainda, nossos achados adicionam importante informação através do desenvolvimento do modelo de regressão linear simples explicativa baseada no efeito da atividade parassimpática (ortostática) de repouso nos parâmetros de intensidade (intensidade consumo de oxigênio, velocidade e tempo de esforço total) e nas respostas da FC durante e após CPX para uma melhor compreensão desta complexa interações entre estas condições.

Desta forma, nós não observamos efeito da atividade parassimpática (ortostática) de repouso na velocidade, consumo de oxigênio e FC no repouso, durante CPX e FCR após CPX. Ou seja, a variável preditora ( $rMSSD_{ort}$ ) não explica o comportamento das variáveis dependentes velocidade, consumo de oxigênio e FC durante CPX e FCR após CPX. Entretanto, os valores de atividade parassimpática (ortostática) de repouso explica a variância do TET e da dinâmica da FC no repouso, durante e após CPX de 13 até 34% em homens adultos.

Portanto, a cada unidade de incremento (1 ms) na atividade parassimpática (ortostática) de repouso há um aumento de 1,9 s no TET e 0,5 bpm RC, e uma redução de 0,2 bpm na  $FC_{sup}$ ,  $FC_{ort}$  e  $CRFC3^{\circ}min$ , e 0,3 bpm no  $CRFC5^{\circ}min$ . Diversos estudos demonstraram que variações sutis na FC, como aumento de 10 bpm na FC (supina e ortostática) de repouso, no retardo no aumento RC durante CPX e lenta recuperação da FC após CPX, podem refletir uma atividade parassimpática diminuída e/ou atividade simpática aumentada (prejuízo no ajuste autonômico cardíaco) (7-10, 17-19).

Com relação prejuízo no ajuste autonômico cardíaco, caracterizado por uma atividade parassimpática diminuída e atividade simpática aumentada (prejuízo autonômico cardíaco), está bem estabelecido na literatura como um desfecho de prognóstico desfavorável, como aumento da morbimortalidade cardiovascular e/ou diagnósticos de síndrome de overtraining (1, 3, 11, 12, 51, 80, 81). Embora o presente estudo não realizou uma estimativa (modelo preditivo) dos dados, nossa análise, através do modelo de regressão linear simples explicativa, demonstra que há relação entre a variável independente ( $rMSSD_{ort}$ ) e as diversas variáveis dependentes em todas as condições funcionais avaliadas.

Outro aspecto de destaque importante no nosso estudo é considerar a idade como uma variável de confundimento que pode influenciar a análise da atividade parassimpática por meio da VFC, portanto, ela deve ser controlada (42). Nós observamos um tamanho de efeito grande e indivíduos mais jovens no GAP ( $22,5 \pm 2,5$  anos) comparado ao GBP ( $27,7 \pm 5,8$  anos). De acordo com os dados apresentados por Umetani *et al.* (82) demonstraram que não há diferença significativa entre a atividade parassimpática entre 20-40 anos. Ou seja, a idade foi controlada para que os grupos tivessem dentro de uma mesma amplitude (20-40 anos) para que a idade que não seja uma variável de confundimento e influencie nas análises da atividade parassimpática em diversas condições funcionais (repouso, esforço e recuperação).

A fim de minimizar o efeito da idade (possível covariável) nas variáveis dependentes e independente, Hair, *et al.* (83) apresentam que uma covariável é aquela que é altamente correlacionada com a variável dependente, mas não-correlacionada com a variável independente. Mas, caso a covariável esteja correlacionada com a variável independente, então, a covariável explica parte da variância que poderia ser explicada pela variável independente e assim reduz o seu efeito. Portanto, este não foi o objeto do presente estudo, mas, nós não observamos correlações significativas e altas [ $r$  de Pearson ou  $r$  de Spearman  $\geq 0,8 \leq 0,9$ , (84)] entre a idade e as variáveis de intensidade (consumo de oxigênio, velocidade e TET) durante CPX, e as respostas da FC e atividade parassimpática antes, durante e após CPX, mas observamos correlação significativa ( $r_s = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ) fraca [ $\geq 0,3 < 0,6$ , (84)] entre a idade e a variável independente ( $rMSSD_{ort}$ ).

Também, Hair, *et al.* (83) abordam que o papel de uma covariável é o impacto geral nos testes estatísticos para os tratamentos. Portanto, a abordagem mais direta a fim de avaliar tal impacto é realizar a análise com e sem a covariável, e observar se a covariável melhora o poder estatístico do teste e reduzem a variância dentro dos grupos ou caso não seja observado qualquer melhora substancial, então a covariável deve ser eliminada, pois reduz os graus de liberdade disponíveis para os testes dos efeitos do tratamento. Desta forma, nós utilizamos também a análise multivariada de covariância (MANCOVA) com a idade como covariável e nós não observamos melhora o poder

estatístico do teste, ou seja, o p-valor bicaudal não reduziu e os dados permaneceram semelhantes aos apresentados no presente estudo.

Como limitação do presente estudo, nós optamos por uma amostra relativamente homogênea composta por homens jovens adultos aparentemente saudáveis que realizam um CPX em esteira rolante, duração entre 8-12 minutos e recuperação ativa. Assim, o nosso estudo não incluiu idosos, atletas e mulheres de qualquer faixa etária, de modo que os achados não podem ser extrapolados para esses públicos citados. Além disso, os resultados não podem ser extrapolados para homens em geral com diferentes condições clínicas/funcionais, porque apresentariam respostas diferentes das observadas no presente estudo. Ainda, nossos achados não podem ser extrapolados para outros tipos de exercícios, protocolos de teste de esforço, ergômetros, duração, intensidade, recuperação ou posição corporal no repouso, exercício e recuperação. Por outro lado, para reduzir a influência desses potenciais fatores de confusão, decidimos priorizar a validade interna em vez da validade externa. Também, a fim de mitigar a possibilidade do erro tipo I, nós apresentamos os intervalos de confiança (95%), cálculo amostral, p-valor  $\leq 0,05$  bicaudal e tamanho de efeito de pequeno a grande. Portanto, embora a amostra relativamente homogênea do presente estudo possa representar uma limitação, por outro lado, essa condição metodológica pode ser considerada um ponto forte que reforça nossos achados devido à sua forte validade interna.

## 7. CONCLUSÃO

Nós concluimos que jovens adultos com maiores níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso ( $rMSSD \geq 25,04$ ) apresentam maiores valores de retirada parassimpática, reserva cronotrópica, tempo total de teste e velocidade máxima durante o CPX, e após CPX, semelhantes valores de FCR, mas menores valores de coeficiente de recuperação da FC e da atividade parassimpática (capacidade de alostase da modulação autonômica cardíaca mais eficiente) na recuperação comparado com jovens adultos com menores níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso ( $rMSSD < 25,04$ ). Assim, maiores níveis de atividade parassimpática na posição ortostática de repouso ( $rMSSD \geq 25,04$ ) demonstraram ser um índice de capacidade alostática autonômica cardíaca na avaliação individual da saúde cardiovascular em jovens adultos fisicamente ativos.

Portanto, nós sugerimos que a análise da atividade parassimpática, na posição ortostática de repouso talvez possa ser considerada uma ferramenta preliminar para a tomada de decisão, considerando seu potencial de informações úteis relacionadas à “flexibilidade” autonômica cardíaca (capacidade de alostase, durante o esforço) do indivíduo sem despesas com testes clínicos de exercício a fim de inferir as respostas da FC e da atividade parassimpática cardíaca em diferentes condições funcionais (exercício e recuperação).

## 8. REFERÊNCIAS

1. Bosquet L, Merkari S, Arvisais D, Aubert AE. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature. *British journal of sports medicine*. 2008;42(9):709-14.
2. Jarczok MN, Weimer K, Braun C, William DP, Thayer JF, Gündel HO, et al. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022:104907.
3. Buchheit M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Frontiers in physiology*. 2014;5:73.
4. Ernst G. Heart-rate variability—more than heart beats? *Frontiers in public health*. 2017;5:240.
5. Hottenrott L, Ketelhut S, Hottenrott K. Commentary: vagal tank theory: the three Rs of cardiac vagal control functioning—resting, reactivity, and recovery. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1300.
6. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *American heart journal*. 2002;143(5):808-13.
7. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England journal of medicine*. 2005;352(19):1951-8.
8. Kurl S, Jae SY, Voutilainen A, Hagnäs M, Laukkanen JA. Exercise heart rate reserve and recovery as risk factors for sudden cardiac death. *Progress in cardiovascular diseases*. 2021;68:7-11.
9. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93(8):1520-6.

10. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zuegel M, Steinacker JM, et al. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(5):e005505.
11. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2016;46:1461-86.
12. Manresa-Rocamora A, Flatt AA, Casanova-Lizón A, Ballester-Ferrer JA, Sarabia JM, Vera-Garcia FJ, et al. Heart rate-based indices to detect parasympathetic hyperactivity in functionally overreached athletes. A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2021;31(6):1164-82.
13. Morlin MT, da Cruz CJG, Guimarães FER, da Silva RAS, Porto LGG, Molina GE. High-Intensity Interval Training Combined with Different Types of Exercises on Cardiac Autonomic Function. An Analytical Cross-Sectional Study in CrossFit® Athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(1):634.
14. Grant CC, Clark JR, van Rensburg DCJ, Viljoen M. Relationship between exercise capacity and heart rate variability: Supine and in response to an orthostatic stressor. *Autonomic Neuroscience*. 2009;151(2):186-8.
15. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research*. 1986;59(2):178-93.
16. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Frontiers in physiology*. 2017;8:301.
17. Park D-H, Jeon JY. The prognostic value of resting heart rate for health status. *Exercise Science*. 2020;29(1):24-33.

18. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Fan CW, Kenny RA. Higher orthostatic heart rate predicts mortality: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Aging clinical and experimental research*. 2015;27:239-42.
19. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *Cmaj*. 2016;188(3):E53-E63.
20. Garcia GL, Porto LGG, da Cruz CJG, Molina GE. Can resting heart rate explain the heart rate and parasympathetic responses during rest, exercise, and recovery? *Plos one*. 2022;17(12):e0277848.
21. Molina GE, Fontana KE, Porto LGG, Junqueira LF. Post-exercise heart-rate recovery correlates to resting heart-rate variability in healthy men. *Clinical Autonomic Research*. 2016;26:415-21.
22. Wilder J. Basimetric approach (law of initial value) to biological rhythms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962.
23. Esco MR, Olson MS, Williford HN, Blessing DL, Shannon D, Grandjean P. The relationship between resting heart rate variability and heart rate recovery. *Clinical Autonomic Research*. 2010;20:33-8.
24. Lee CM, Mendoza A. Dissociation of heart rate variability and heart rate recovery in well-trained athletes. *European journal of applied physiology*. 2012;112:2757-66.
25. Bosquet L, Gamelin F-X, Berthoin S. Is aerobic endurance a determinant of cardiac autonomic regulation? *European journal of applied physiology*. 2007;100(3):363-9.
26. Dewland TA, Androne AS, Lee FA, Lampert RJ, Katz SD. Effect of acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(1):H86-H92.
27. Danieli A, Lusa L, Potočnik N, Meglič B, Grad A, Bajrović FF. Resting heart rate variability and heart rate recovery after submaximal exercise. *Clinical Autonomic Research*. 2014;24:53-61.

28. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, Amasyali B, Kilic A, Celik T, et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2006;11(2):154-62.
29. Cunha FA, Midgley AW, Gonçalves T, Soares PP, Farinatti P. Parasympathetic reactivation after maximal CPET depends on exercise modality and resting vagal activity in healthy men. *SpringerPlus*. 2015;4(1):1-9.
30. Garcia GL, Cruz CJGd, Soares EMKVK, Porto LGG, Molina GE. Postexercise Cardiac Autonomic Recovery is Associated with Resting Chronotropic Response on Different Body Positions in Men. *Motriz, Journal of Physical Education*. Press.
31. Molina GE, da Cruz CJ, Fontana KE, Soares EM, Porto LGG, Junqueira Jr LF. Post-exercise heart rate recovery and its speed are associated with cardiac autonomic responsiveness following orthostatic stress test in men. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2021;55(4):220-6.
32. Bedford DE. The ancient art of feeling the pulse. *British heart journal*. 1951;13(4):423.
33. Billman GE. Heart rate variability—a historical perspective. *Frontiers in physiology*. 2011;2:86.
34. Berryman JW. Motion and rest: Galen on exercise and health. *The Lancet*. 2012;380(9838):210-1.
35. Hall JE. Guyton & Hall. *Tratado de fisiología médica*: Elsevier Health Sciences; 2021.
36. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(4):1104-6.
37. Shaffer F, Venner J. Heart rate variability anatomy and physiology. *Biofeedback (Online)*. 2013;41(1):13.
38. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in psychology*. 2014;5:1040.

39. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American college of Cardiology*. 2008;51(18):1725-33.
40. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
41. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017:258.
42. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research—recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Frontiers in psychology*. 2017;8:213.
43. Kim JW, Seok HS, Shin H. Is ultra-short-term heart rate variability valid in non-static conditions? *Frontiers in Physiology*. 2021;12:596060.
44. Wu L, Shi P, Yu H, Liu Y. An optimization study of the ultra-short period for HRV analysis at rest and post-exercise. *Journal of Electrocardiology*. 2020;63:57-63.
45. Lundstrom CJ, Foreman NA, Biltz G. Practices and Applications of Heart Rate Variability Monitoring in Endurance Athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2022.
46. Jarczok MN, Koenig J, Wittling A, Fischer JE, Thayer JF. First evaluation of an index of low vagally-mediated heart rate variability as a marker of health risks in human adults: proof of concept. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11):1940.
47. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological psychology*. 2007;74(2):224-42.
48. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):122-31.

49. Souza HCD, Philbois SV, Veiga AC, Aguilar BA. Heart rate variability and cardiovascular fitness: what we know so far. *Vascular Health and Risk Management*. 2021;701-11.
50. Boyett MR. Last word on point: counterpoint. *Journal of Applied Physiology*. 2017;123(3):694-.
51. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(1):48-56.
52. Beltz NM, Gibson AL, Janot JM, Kravitz L, Mermier CM, Dalleck LC. Graded exercise testing protocols for the determination of VO<sub>2</sub> max: historical perspectives, progress, and future considerations. *Journal of sports medicine*. 2016;2016.
53. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England journal of medicine*. 1999;341(18):1351-7.
54. 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. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):552-5.
55. Prodanov CC, De Freitas EC. *Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição*: Editora Feevale; 2013.
56. Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev bras ativ fís saúde*. 2001;05-18.
57. Garcia GL, Porto LGG, Fontana KE, Gomes CJ, Junqueira LF, Molina GE. Efeito de diferentes protocolos de recuperação sobre a função autonômica cardíaca. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2017;23:16-20.

58. Molina GE, Porto LGG, Fontana KE, Junqueira LF. Unaltered R–R interval variability and bradycardia in cyclists as compared with non-athletes. *Clinical Autonomic Research*. 2013;23:141-8.
59. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADdM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2021;116:516-658.
60. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005;37(7):1249.
61. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *Journal of applied physiology*. 1983;55(5):1558-64.
62. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the american college of cardiology*. 2001;37(1):153-6.
63. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott williams & wilkins; 2013.
64. Hernando D, Garatachea N, Almeida R, Casajus JA, Bailón R. Validation of heart rate monitor Polar RS800 for heart rate variability analysis during exercise. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018;32(3):716-25.
65. Wallén MB, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. *European journal of applied physiology*. 2012;112:1153-65.
66. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV–heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2014;113(1):210-20.

67. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala T, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 1996;271(1):H244-H52.
68. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
69. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2012;10(2):486.
70. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*. 2011;2(1):21-33.
71. Shmueli G. *To explain or to predict?* 2010.
72. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*. 2012;141(1):2.
73. Steyn Jr H, Ellis S. Estimating an effect size in one-way multivariate analysis of variance (MANOVA). *Multivariate Behavioral Research*. 2009;44(1):106-29.
74. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers III JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):747-56.
75. Laborde S, Mosley E, Mertgen A. Vagal tank theory: the three rs of cardiac vagal control functioning—resting, reactivity, and recovery. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:458.
76. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Tiinanen S, et al. Sympatho-vagal interaction in the recovery phase of exercise. *Clinical physiology and functional imaging*. 2011;31(4):272-81.
77. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*: sage; 2013.

78. Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Singleton LD, Sandercock GR, Brodie DA. Resting autonomic modulations and the heart rate response to exercise. *Clinical Autonomic Research*. 2010;20:213-21.
79. Saini R, Kacker S, Gupta R, Rao A. Association between maximal aerobic capacity and heart rate variability. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):441-50.
80. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *Journal of applied physiology*. 2002;92(2):446-54.
81. Billman GE, Kukielka M. Effects of endurance exercise training on heart rate variability and susceptibility to sudden cardiac death: protection is not due to enhanced cardiac vagal regulation. *Journal of Applied Physiology*. 2006;100(3):896-906.
82. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(3):593-601.
83. Hair JF. *Multivariate data analysis*. 2009.
84. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*. 2018;18(3):91-3.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Anexo I. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA

**Pesquisador:** Giliard Lago Garcia

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 39511114.7.0000.0030

**Instituição Proponente:** Faculdade de Educação Física - UnB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 914.929

**Data da Relatoria:** 09/12/2014

##### Apresentação do Projeto:

"Resumo:

**INTRODUÇÃO:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) representa uma das mais promissoras medidas da modulação autonômica cardíaca (MAC). A avaliação da MAC está fortemente associada com diversos prognósticos, especialmente, quando observado o aumento da MAC simpática com simultânea redução da MAC parassimpática na condição de repouso, relacionando-se com aumento de morte súbita e/ou suscetibilidade a arritmias ventriculares. O treinamento aeróbio melhora o balanço simpatovagal avaliado por meio da VFC, no qual ocorre o aumentando absoluto e/ou relativo da atividade parassimpática e/ou redução absoluta e/ou relativa a atividade simpática, sendo que o primeiro tem efeito cardioprotetor de longo prazo. Por outro lado, há escassez sobre o impacto do treinamento resistido como possível efeito cardioprotetor. Ou seja, não se sabe como é o comportamento da MAC em indivíduos jovens adultos saudáveis. Se não sabemos como é o comportamento no indivíduo normal, como podemos tirar conclusões em diferentes patologias? Constata-se então a importância de mais estudos para averiguar o impacto agudo e crônico do treinamento resistido sobre a modulação autonômica cardíaca. **OBJETIVO:** Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o impacto do treinamento resistido sobre a modulação autonômica cardíaca em jovens sedentários adultos saudáveis. **MÉTODO:** Serão

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 914.929

- Termo de concordância do diretor da Faculdade de Educação Física, Prof. Jake Carvalho do Carmo, assinada e carimbada pelo mesmo, assinada também pelo chefe da Coordenação de Pós-graduação e pelo pesquisador responsável - "termo de concordância.jpg" postado em 30/11/2014;
- Carteira Nacional de Habilitação de Giliard Lago Garcia - "chn\_giliard\_lago\_garcia.pdf" postado em 15/11/2014.

**Recomendações:**

Quanto ao TCLE, solicita-se:

1) atualizar os dados do CEP/FS

e-mail: cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com;

horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

2) O termo "sujeito" deverá ser substituído por "participante".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto de pesquisa, bem como os documentos apresentados, estão em acordo com a Res. CNS 466/2012 e complementares.

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

## 9.2 Anexo II. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

**Registro de Projeto:** CEP-FM 091/2009.

**Título:** “Função autonômica cardíaca e avaliação ergoespirométrica em associação com o desempenho físico aeróbico em adultos saudáveis com diferentes níveis de condicionamento físico”.

**Pesquisador Responsável:** Guilherme Eckhardt Molina.

**Documentos analisados:** Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo (s) de pesquisador (es).

**Data de entrega:** 24/11/2009.

Parecer do (a) relator (a)

**Aprovação**

**Não aprovação.**

**Data da primeira análise pelo CEP-FM/UNB:** 21/12/2009.

**Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UNB:** 18/02/2010.

### PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96 e resoluções posteriores, que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR**, na reunião ordinária de 24/02/2010, conforme parecer do (a) relator (a), o projeto de pesquisa acima especificado quanto aos seus aspectos éticos.

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;
2. O (s) pesquisador (es) deve (m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 25 de Fevereiro de 2010

  
**Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Faculdade de Medicina-UNB

## RESEARCH ARTICLE

## Can resting heart rate explain the heart rate and parasympathetic responses during rest, exercise, and recovery?

Giliard Lago Garcia<sup>1,2\*</sup>, Luiz Guilherme Grossi Porto<sup>1,2</sup>, Carlos Janssen Gomes da Cruz<sup>1,2</sup>, Guilherme Eckhardt Molina<sup>1,2</sup>**1** Exercise Physiology Laboratory of Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **2** Research Group in Physiology and Epidemiology of Exercise and Physical Activity (GEAFS)—University of Brasília, Brasília, Brazil\* [giliardlago@gmail.com](mailto:giliardlago@gmail.com)

## Abstract

The effect of resting heart rate (RHR) on the heart rate (HR) dynamics and parasympathetic modulation at rest, exercise, and recovery remain to be clarified. This study compares HR and parasympathetic responses at rest, during submaximal exercise testing and recovery in young, physically active men with different RHR average values. HR and parasympathetic responses were compared between two groups: bradycardia group—RHR < 60 bpm (BG, n = 20) and normocardia group—RHR  $\geq 60 \leq 100$  bpm (NG, n = 20). A Polar RS800® was used to record the RR-interval series and HR at rest in the supine position, following the postural change (from supine to orthostatic position) and in the orthostatic position for 5 minutes, as well as during and after a submaximal exercise testing. Statistical analysis employed the MANOVA, Mann-Whitney, and Simple Linear regression test with a two-tailed p-value set at  $\leq 0.05$ . BG at rest showed lower HR in the orthostatic position, higher parasympathetic activity in the supine and orthostatic positions, and higher parasympathetic reactivity than NG ( $p \leq 0.01$ ) after the postural change. BG before exercise showed lower HR and higher values of the chronotropic reserve and parasympathetic withdrawal than NG ( $p \leq 0.01$ ) throughout the exercise. Following the exercise, BG showed higher values of HR recovery (HRR) and parasympathetic reactivation in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes of recovery than NG ( $p \leq 0.01$ ). Lastly, the RHR can explain the variance of the HR at rest, during exercise testing, and recovery from 11 to 48%. We concluded that BG (RHR < 60 bpm) showed higher chronotropic and parasympathetic modulation at rest, higher chronotropic reserve, parasympathetic withdrawal during the submaximal exercise test, and faster HRR and parasympathetic reactivation after effort in young physically active men.

## OPEN ACCESS

**Citation:** Garcia GL, Porto LGG, da Cruz CJG, Molina GE (2022) Can resting heart rate explain the heart rate and parasympathetic responses during rest, exercise, and recovery? PLoS ONE 17(12): e0277848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848>

**Editor:** Laurent Mourot, University of Bourgogne France Comté, FRANCE

**Received:** June 14, 2022

**Accepted:** November 3, 2022

**Published:** December 7, 2022

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848>

**Copyright:** © 2022 Garcia et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and [Supporting Information](#) files.

**Funding:** This work was supported by Fundação De Apoio À Pesquisa Do Distrito Federal - FAPDF

## Introduction

The chronotropic and cardiac autonomic responses assessed at rest, during exercise, and post-exercise recovery are considered powerful independent predictors of cardiovascular morbidity and mortality in the general population [1–3].

Resting heart rate (RHR) is often used in the clinical setting to assess the relative strength of parasympathetic activity and sympathovagal balance in the heart [4]. During an incremental

under Grant 11/2022 and by Programa de Pós-graduação em Educação Física (PPGEF) under Grant Edital PPGEF n. 11/2022. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

exercise test, heart rate (HR) increases due to parasympathetic withdrawal and sympathetic activation [5]. In contrast, after exercise, the short-term post-exercise HR adaptation, the heart rate recovery (HRR), occurs in response to simultaneous rapid parasympathetic reactivation and progressive sympathetic deactivation [5]. Consequently, a high RHR, slow HR response during an exercise test, and a delayed HRR are associated with reduced parasympathetic activity, withdrawal impairment, and reactivation of parasympathetic activity, respectively [1–3, 6, 7].

Even though those physiological measurements mentioned above are considered independent predictors of risk for cardiovascular mortality [1–3], some studies have investigated the association between parasympathetic activity at rest, evaluated by heart rate variability (HRV), with HRR [8–16] by considering it to be a promising area of clinical and functional evaluation.

In this clinical setting, some studies have reported a significant association between resting parasympathetic activity with HRR after a maximal or submaximal incremental exercise test [9, 11, 14–16]. When evaluating the HR during the exercise, only one study showed a significantly positive association between parasympathetic activity at rest with chronotropic reserve (CR); the difference between HR at peak exercise and the RHR in the supine position, during the maximal exercise test [16]. On the other hand, other studies have not shown a significant association between parasympathetic activity at rest with HRR or parasympathetic activity after incremental exercise tests [8, 10, 12, 13].

Indeed, due to different approaches used in those studies above to evaluate resting status, inconsistent results may be produced because the chronotropic response and parasympathetic modulation are adaptive phenomena that are affected by body positions (supine, sitting, or standing), types of exercise test protocols (maximal or submaximal), and types of recovery protocols (active or passive) [5, 17].

So, the inconclusive results regarding the interaction between cardiac resting measurements and the chronotropic and parasympathetic responses during and after an exercise test remain, and new approaches are needed to expand prior investigations. To the best of our knowledge, no studies have shown information on the effect of different RHR average values on HR and parasympathetic activity at rest, during the exercise test, and during recovery.

Furthermore, the hypothesis that different RHR average values can affect HR and parasympathetic activity during and after an exercise test opens the possibility of a new approach (or analysis) using RHR average values, which may add helpful information as a preliminary tool for decision-making (i.e., stress management) for healthcare professionals bringing essential and complementary information related to individuals cardiac autonomic capacity without the expense of clinical exercise tests or maximal/near the maximal effort required for exercise and recovery analysis.

Therefore, we hypothesize that physically active young men with different RHR average values in the supine position show different HR and parasympathetic activity responses at rest, during, and after a submaximal exercise test.

Accordingly, our objectives were: (a) to compare the HR and parasympathetic responses during rest, exercise, and post submaximal exercise in physically active young men with different RHR average values; (b) to develop an explication regression based on the effect of RHR average values on the HR response during rest, exercise, and post submaximal exercise in physically active young men.

## Materials and methods

### Participants

We conducted a cross-sectional study, enrolling 40 young and physically active males with a median (quartiles) age of 26.7 (20.0–40.0) years and body mass index (BMI) equal to 24.2

(20.1–28.2) kg/m<sup>2</sup>. Participants were eligible for inclusion if they were men, physically active ( $\geq 150$  min of moderate-vigorous physical activity per week, International Physical Activity Questionnaire—IPAQ) [18], non-athletes, healthy (no medical restrictions nor known disease), and aged between 20 and 40 years old. Volunteers underwent exercise testing 2h after breakfast, between 8:00 and 10:00 a.m., and were previously instructed to abstain from stimulants and alcoholic beverages and physical activity for at least 24 h before evaluation. The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Committee on Human Research of the University Center Euro-Americano (UNIEURO, approval number: 006/2011) in agreement with the Declaration of Helsinki. The participants provided their written informed consent to participate in this study, and each participant signed informed written consent.

### Study design

Initially, we collected clinical basic physiological data, anthropometrical measurements, and information on lifestyle habits. Afterward, in a quiet exercise physiology laboratory room, at a temperature between 22 to 24°C and relative humidity of 50–60%, continuous HR was recorded according to a standardized protocol previously described to obtain the R-R interval series [15, 17]. First, a valid five-minute R-R interval series and HR were obtained following 10 minutes of rest in the supine position. After, participants were asked to actively adopt the orthostatic posture at the bedside. Two minutes after the postural change, the blood pressure was measured to verify the absence of significant postural hypotension, and an additional five minutes of the R-R interval series and HR were recorded.

The submaximal treadmill exercise test was applied immediately after recording the R-R interval series (at supine and orthostatic postures). Soon after the interruption of the exercise test, the participants proceeded to the post-exercise active orthostatic recovery at 2.4 km/h and 2.5% grade [17].

The subjects were allocated into two groups based on the supine RHR average values to test our hypothesis. Those who presented bradycardia at rest (RHR < 60 bpm) were grouped in the bradycardia group (BG n = 20), and those who presented an RHR average values within the normal range (HR  $\geq 60$  bpm < 100 bpm) were allocated to the normal HR group (NG n = 20).

### Heart rate and heart rate variability analysis

The HR and R-R intervals series were recorded using a valid and reliable heart rate monitor Polar<sup>®</sup> (model, RS800CX, Polar™, Kempele, Finland) with a sample rate of 1000Hz [16, 17]. Then, each R-R interval series file was transferred to a computer for offline data processing and analysis of HR and HRV of the R-R interval utilizing the Polar Pro Trainer 5 software and the Kubios HRV software (version 2.2, Kuopio, Finland), respectively [19].

All R-R segments were visually analyzed, and occasional artifacts were manually or automatically removed (< 1% of recording) [20]. The automated artifact identification and removal were performed using the threshold method, which consists of selecting R-R intervals that were larger or smaller than 0.45s (very low), 0.35s (low), 0.25s (medium), 0.15s (strong), or 0.05s (very strong) compared to average R-R intervals [19]. We used the medium threshold method that only removed the visually observed ectopic points, as long as the tracing did not lose the physiological pattern and the removal did not exceed 1% of the recording [19, 20].

The parasympathetic activity was evaluated by the square root of the square of successive adjacent R-R intervals difference (rMSSD), a time-domain index associated with respiratory sinus arrhythmia [21]. At rest, during, and after the submaximal treadmill exercise test,

rMSSD was assessed using two different metrics: the short-term HRV measurement, i.e., five minutes, and the ultra-short-term HRV measurement, i.e.,  $\leq$  one minute, that was analyzed at peak effort (30 seconds final) and in each segment of one minute throughout the active recovery phase, i.e., 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> minute. These quantitative analysis methods do not require the stationarity of the HR series, allowing the analysis during and after the exercise [21, 22].

The HR at supine (RHR) and orthostatic ( $HR_{ort}$ ) positions were recorded as previously described at resting conditions, and absolute ( $\Delta_{abs}RHR$ ) and relative ( $\Delta_{\%}RHR$ ) variations were calculated by subtracting  $HR_{ort}$  from RHR. During the submaximal treadmill exercise test, HR recording was initiated immediately before starting the exercise test ( $HR_{initial}$ ) and stopped when participants reached 85% of their maximum predicted HR ( $HR_{peak}$ ) by the Tanaka formula [23]. The CR was calculated by subtracting  $HR_{peak}$  from RHR [24, 25]. During the active recovery, HR was recorded at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> minute, and the absolute (HRR) and relative (%HRR) values of HRR were calculated by subtracting HR at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> minute during the recovery phase from the  $HR_{peak}$  [26].

At rest, the rMSSD at supine ( $rMSSD_{sup}$ ) and orthostatic ( $rMSSD_{ort}$ ) positions were recorded, and the absolute ( $\Delta_{abs}rMSSD_{rep}$ ) and the relative ( $\Delta_{\%}rMSSD_{rep}$ ) variation values of rMSSD were calculated by subtracting  $rMSSD_{ort}$  from  $rMSSD_{sup}$ . During the submaximal treadmill exercise test, the rMSSD was recorded when the participants reached 85% ( $rMSSD_{peak}$ ), and we obtained the parasympathetic withdrawal by subtracting  $rMSSD_{peak}$  from  $rMSSD_{sup}$  through the absolute ( $\Delta_{abs}rMSSD_{exer}$ ) and the relative ( $\Delta_{\%}rMSSD_{exer}$ ) rMSSD variation. At recovery, the rMSSD was obtained at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> minutes over the active recovery phase.

### Treadmill submaximal exercise testing

All participants performed the submaximal treadmill exercise testing on a conventional treadmill (Centurion–Micromed, Brazil). The use of submaximal exercise testing was by the risk level to the volunteers and the availability of appropriate equipment and personnel to determine the HR and HRV response to one determined submaximal work rate [27].

The submaximal exercise test started with two minutes of warm-up at a speed of 3.0 km/h and 2.5% grade. The grade remained constant throughout the test and during recovery. After the two minutes of warm-up, the submaximal exercise test protocol started at a speed of 4.0 km/h and 2.5% grade, and the speed was increased by 1.0 km/h every minute until participants reached  $HR_{peak}$ .

After achieving this submaximal intensity (85% of their predicted maximum HR), the exercise test was interrupted, and a 5-minute active recovery period was initiated with volunteers in standing positions at 2.4 km/h and 2.5% grade, as previously described [17, 28].

### Statistical analysis

Statistical analysis employed the IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Software, Inc., USA, 2015) and Prism<sup>®</sup> 8 for Windows software (GraphPad Software, Inc., USA, 2019). The observed power (OP) was calculated by post hoc power analyses using G\*Power 3.1.9.7 for Windows software [29].

The normality of the distribution of the variables was verified by the Shapiro-Wilk test, by visually Q-Q plot analysis, and scores greater than 1.5 times the interquartile range out of the boxplot were considered outliers [30, 31]. The homogeneity analysis of the covariance matrices of each dependent variable was performed by *Box's M test*, and the Levene test verified the analysis of variance homogeneity. We used mean and standard deviation as descriptive statistics to present compliance with normality assumptions. Otherwise, data are presented as median and quartiles (25% and 75%).

Depending on the data distribution, inferential analyses were run either with the independent t-test or the Mann-Whitney test. The dependent variables that presented normality assumptions, homoscedasticity, and no outlier were present, and the groups presented similar sizes, which protect the inflation of the type I error due to multiple testing of variables dependent; we used *the multivariate analysis of variance test (MANOVA)* in the comparative analysis before, during and, after the submaximal exercise test. The analysis of variance (ANOVA) of each set of the dependent variable was conducted by the *MANOVA test*.

A simple linear regression was also performed on data that met the assumptions of normality, linearity of parameters, normality of residuals, independent values, homoscedasticity, and absence of autocorrelation of residuals (Durbin-Watson test), absence of multicollinearity, and absence of outliers.

The effect size (ES) used for the independent t-test was Cohen's *d*, adopting the following parameters:  $d < 0.2$ : trivial effect;  $d \geq 0.2$  and  $< 0.5$ : small effect;  $d \geq 0.5$  and  $< 0.8$ : medium effect and  $d \geq 0.8$ : large effect. ES used for the Mann-Whitney test was score *Z* and we adopted the following criteria for interpreting:  $< 0.1$ : trivial effect;  $\geq 0.1 < 0.3$ : small effect;  $\geq 0.3 < 0.5$ : medium effect and  $\geq 0.5$ : large effect [32]. ES used for MANOVA test was multivariate square eta ( $M\eta^2$ ) and we adopted the following criteria:  $< 0.02$ : trivial effect;  $\geq 0.02 < 0.13$ : small effect;  $\geq 0.13 < 0.26$ : medium effect;  $\geq 0.26$ : large effect [33]. The two-tailed level of statistical significance was set at a  $p \leq 0.05$ .

## Results

Table 1 shows values of the age, body mass index, resting heart rate, heart rate peak, speed<sub>peak</sub>, and the total time of effort (EXT-time) for both the BG and NG. We observed a large ES and lower value of RHR on the BG compared to NG ( $p \leq 0.01$ ). We did not observe any difference between groups' age, BMI, HR<sub>peak</sub>, speed<sub>peak</sub>, and EXT-time data ( $p \geq 0.51$ ).

Table 2 shows comparative values of the chronotropic response before, during, and after the submaximal treadmill exercise test for groups. The MANOVA for three dependents variables at rest (HR<sub>ort</sub>,  $\Delta_{abs}RHR$ , and  $\Delta_{\%}RHR$ ), for two dependents variables during submaximal treadmill exercise test (HR<sub>initial</sub> and CR), and three dependents variables for absolute (HHR<sub>1 min</sub><sup>st</sup>, HHR<sub>3 min</sub><sup>sd</sup>, and HHR<sub>5 min</sub><sup>th</sup>) and relative (%HHR<sub>1 min</sub><sup>st</sup>, %HHR<sub>3 min</sub><sup>sd</sup>, and %HHR<sub>5 min</sub><sup>th</sup>) chronotropic response following submaximal treadmill exercise test presented a significant difference between groups according to Pillai's trace ( $p < 0.01$ ).

At rest, we observed a large ES in which BG presented lower values of HR<sub>ort</sub> and higher values  $\Delta_{\%}RHR$  ( $p \leq 0.03$ ) compared to NG. No differences were observed between groups on the  $\Delta_{abs}RHR$  ( $p = 0.31$ ). During the submaximal treadmill exercise test, we observed a large ES in

**Table 1. Comparative values of age, body mass index, resting heart rate, heart rate peak, and total effort time in the BG (n = 20) and NG (n = 20).**

Variables	BG	NG	ES <sup>†</sup>	Difference between means (95% CI)	*p
Age (years)	26.1 ± 5.6	27.3 ± 6.0	0.1	- 1.1 (- 4.8 to 2.5)	0.53
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 2.2	24.5 ± 1.6	0.2	-0.4 (- 1.6 to 0.8)	0.51
RHR (bpm)	56.1 ± 3.2	66.9 ± 4.9	2.6	- 10.8 (- 13.4 to -8.13)	< 0.01
HR <sub>peak</sub> (bpm)	164.1 ± 5.1	164.2 ± 4.8	0.01	- 0.1 (- 3.2 to 3.1)	0.95
EXT-time (s)	455.1 ± 54.5	443.9 ± 52.8	0.1	11.2 (- 23.1 to 45.6)	0.51
Speed <sub>peak</sub> (km/h)	11.2 ± 0.9	11.0 ± 0.9	0.2	0.2 (- 0.3 to 0.8)	0.40

BG: bradycardia group; NG: normal heart rate group; ES: effect size; CI: confidence interval; BMI: body mass index; kg: kilograms; m: meters; HR: heart rate; bpm: beats per minute; EXT-time: time effort total; s: seconds; km: kilometers; h: hours; TE: trivial effect; LE: large effect

†: Cohen's *d*

\* independent test *t* ( $p \leq 0.05$ ).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848.t001>

Table 2. Mean ( $\pm$  standard deviation) comparative values of the chronotropic response before, during, and after a submaximal exercise test.

Variable	BG	NG	ES <sup>†</sup>	OP	Difference between means (95% CI)	*p
<b>Rest</b>						
HR <sub>ort</sub> (bpm)	76.7 $\pm$ 8.5	84.9 $\pm$ 9.8	0.29	99%	- 8.2 (- 14.1 to -2.3)	< 0.01
$\Delta_{abs}$ RHR (bpm)	20.6 $\pm$ 8.1	18.0 $\pm$ 8.0			2.6 (-2.5 to 7.7)	0.31
$\Delta_{\%}$ RHR (%)	37.0 $\pm$ 15.4	27.6 $\pm$ 12.1			5.5 (0.5 to 10.4)	0.03
<b>Exercise</b>						
HR <sub>initial</sub> (bpm)	82.0 $\pm$ 5.5	88.0 $\pm$ 6.3	0.29	99%	- 6.2 (- 10.1 to -2.4)	< 0.01
CR (bpm)	108.0 $\pm$ 5.5	97.0 $\pm$ 5.7			10.7 (7.1 to 14.3)	< 0.01
<b>Recovery</b>						
HRR <sub>1<sup>st</sup> min</sub> (bpm)	36.5 $\pm$ 7.8	35.5 $\pm$ 8.1	0.10	89%	1.0 (-4.0 to 6.1)	0.68
HRR <sub>3<sup>rd</sup> min</sub> (bpm)	62.4 $\pm$ 6.9	57.4 $\pm$ 7.1			4.9 (0.4 to 9.4)	0.03
HRR <sub>5<sup>th</sup> min</sub> (bpm)	66.9 $\pm$ 5.6	60.4 $\pm$ 5.8			6.4 (2.7 to 10.1)	< 0.01
%HRR <sub>1<sup>st</sup> min</sub> (bpm)	22.3 $\pm$ 4.8	21.6 $\pm$ 4.9	0.11	93%	0.6 (-2.4 to 3.8)	0.66
%HRR <sub>3<sup>rd</sup> min</sub> (bpm)	38.0 $\pm$ 4.4	34.9 $\pm$ 4.1			3.0 (0.3 to 5.8)	0.02
%HRR <sub>5<sup>th</sup> min</sub> (bpm)	40.7 $\pm$ 3.2	36.8 $\pm$ 3.4			3.9 (1.8 to 6.0)	< 0.01

BG: bradycardia group; NG: normal heart rate group; ES: effect size; OP: observed power; CI: confidence interval; HR: heart rate; bpm: beats per minute; ort: orthostatic;  $\Delta_{abs}$ RHR: absolute variation resting heart rate;  $\Delta_{\%}$ RHR: relative variation resting heart rate; CR: chronotropic reserve; min: minute; HRR: heart rate recovery; %HRR: relative heart rate recovery; LE: large effect; SE: small effect

†: Multivariate square eta

\* MANOVA test ( $p \leq 0.05$ ).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848.t002>

which BG presented lower values of HR<sub>initial</sub> and higher values CR than NG ( $p \leq 0.01$ ). Following the submaximal treadmill exercise test, we observed a small ES, and we did not observe differences between groups on the HRR<sub>1<sup>st</sup> min</sub> ( $p = 0.68$ ) and %HRR<sub>1<sup>st</sup> min</sub> ( $p = 0.66$ ), but we observed a higher value of HRR<sub>3<sup>rd</sup> min</sub> and HRR<sub>5<sup>th</sup> min</sub> and %HRR<sub>3<sup>rd</sup> min</sub> and %HRR<sub>5<sup>th</sup> min</sub> on BG compared to NG ( $p \leq 0.02$ ), as shown in Table 2.

Table 3 shows comparative values of the parasympathetic cardiac activity before, during, and after the submaximal treadmill exercise test, both on the BG and NG. At rest, BG presented higher rMSSD<sub>sup</sub>, rMSSD<sub>ort</sub>, and  $\Delta_{abs}$ rMSSD<sub>ort-sup</sub> compared to NG ( $p < 0.01$ ) with an ES of moderate to large. We did not observe differences between groups on the  $\Delta_{\%}$ rMSSD<sub>ort-sup</sub> ( $p = 0.22$ ). During the submaximal treadmill exercise test, we did not observe differences between groups and on the rMSSD<sub>peak</sub> ( $p = 0.14$ ), but we observed higher values of  $\Delta_{abs}$ rMSSD<sub>peak-sup</sub> and  $\Delta_{\%}$ rMSSD<sub>peak-sup</sub> ( $p < 0.01$ ) on BG than NG and a large and moderate ES, respectively. Following the submaximal treadmill exercise test, we did not observe differences between groups on the rMSSD<sub>1<sup>st</sup> min</sub> ( $p = 0.11$ ). BG presented higher rMSSD<sub>3<sup>rd</sup> min</sub> and rMSSD<sub>5<sup>th</sup> min</sub> values than NG ( $p < 0.01$ ) and a moderate ES in both indexes.

Table 4 shows the simple linear regression derived from the values of the RHR group (predictor variable) with the chronotropic response (outcome variable) before, during, and after the submaximal treadmill exercise test. The results demonstrated that the model significantly improves our ability to explain the behavior of the outcome variables ( $p \leq 0.001$ ). Thus, the behavior of the outcome variable can be explained by the predictor variable.

The NG presents on average 8.2 bpm in HR<sub>ort</sub> and 6.2 bpm in HR<sub>initial</sub> more than the BG, in which the RHR explains 17% and 22%, respectively, of the variance of this difference average between the groups. NG presents on average 5.5% in  $\Delta_{\%}$ RHR, 10.7 bpm in CR, 4.9 bpm in HRR<sub>3<sup>rd</sup> min</sub>, 6.4 bpm in HRR<sub>5<sup>th</sup> min</sub>, 3.1 bpm in %HRR<sub>3<sup>rd</sup> min</sub>, and 3.9 bpm in %HRR<sub>5<sup>th</sup> min</sub> lower than the BG, in which RHR explain from 11% to 48% of the variance of this difference average between the groups.

Table 3. Median (25<sup>th</sup>– 75<sup>th</sup>) comparative values of the parasympathetic cardiac activity before, during, and after a submaximal exercise test.

Variables	BG	NG	ES <sup>†</sup>	OP	Difference between median (95% CI)	*p
<b>Rest</b>						
rMSSD <sub>sup</sub> (ms)	68.7 (34.7–187.9)	38.5 (18.5–113.9)	0.5	96%	30.1 (12.7 to 48.2)	< 0.01
rMSSD <sub>ort</sub> (ms)	25.5 (10.2–105.0)	15.6 (9.7–57.8)	0.3	68%	9.8 (0.8 to 17.1)	0.01
ΔrMSSD <sub>res</sub> (ms)	42.3 (6.4–130.0)	20.6 (-0.9–90.4)	0.4	77%	21.8 (4.2 to 38.2)	< 0.01
Δ%rMSSD <sub>res</sub> (%)	60.3 (18.4–88.0)	58.3 (-4.8–79.4)	0.1	11%	1.9 (-8.9 to 18.0)	0.43
<b>Exercise</b>						
rMSSD <sub>peak</sub> (ms)	3.4 (2.2–5.7)	3.1 (1.9–4.3)	0.1	18%	0.2 (-0.2 to 0.8)	0.27
ΔrMSSD <sub>exer</sub> (ms)	65.6 (30.5–185.0)	36.0 (15.0–111.0)	0.5	95%	29.6 (12.4 to 48.1)	< 0.01
Δ%rMSSD <sub>exer</sub> (%)	95.3 (87.7–98.5)	92.2 (81.1–97.4)	0.3	63%	3.1 (0.2 to 5.3)	0.02
<b>Recovery</b>						
rMSSD <sub>1<sup>st</sup> min</sub> (ms)	3.9 (2.8–9.9)	3.5 (2.0–9.6)	0.1	20%	0.4 (-0.3 to 0.9)	0.23
rMSSD <sub>3<sup>rd</sup> min</sub> (ms)	9.6 (5.2–21.0)	6.9 (3.0–25.0)	0.4	73%	2.7 (0.6 to 4.4)	0.01
rMSSD <sub>5<sup>th</sup> min</sub> (ms)	8.7 (5.3–20.0)	6.2 (3.1–23.0)	0.4	86%	2.6 (1.1 to 4.9)	< 0.01

BG: bradycardia group; NG: normal heart rate group; ES: effect size; OP: observed power; CI: confidence interval; rMSSD: the square root of the mean of the square of successive adjacent R-R intervals difference; sup: supine position; ms: millisecond; ort: orthostatic position; ΔrMSSD<sub>res</sub>: absolute variation of resting rMSSD; Δ%rMSSD<sub>res</sub>: relative variation of resting rMSSD; ΔrMSSD<sub>exer</sub>: absolute variation of exercise rMSSD; Δ%rMSSD<sub>exer</sub>: relative variation of exercise rMSSD; min: minute; LE: large effect; ME: medium effect; TE: trivial effect  
<sup>†</sup>: Score Z

\* Mann-Whitney test (p ≤ 0.05).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848.t003>

### Discussion

Our study observed new and relevant findings regarding different RHR average values on the HR dynamics and parasympathetic activity at rest, during, and after a submaximal exercise test in young physically active men.

We observed that BG (RHR average values < 60 bpm) showed low HR and high parasympathetic activity at rest (supine and orthostatic positions); High chronotropic and parasympathetic responses (reduction) after changing posture from supine to orthostatic at rest; During the submaximal exercise test was observed higher chronotropic reserve, and parasympathetic

Table 4. Simple linear regression analysis derived from differences between means of the groups on a chronotropic response before, during, and after a submaximal exercise test.

Predictor variable	Dependents variable	Slope	R <sup>2</sup>	OP	95% confidence interval of the mean difference to BG	*p
BG vs. NG	HR <sub>ort</sub>	8.2	17%	99%	2.1 to 14.1	≤ 0.01
	Δ <sub>%</sub> RHR (%)	-5.5	11%	99%	-10.4 to -0.5	0.03
	HR <sub>initial</sub> (bpm)	6.2	22%	99%	2.4 to 10.0	≤ 0.01
	CR (bpm)	-10.7	48%	99%	-14.3 to -7.1	≤ 0.01
	HRR <sub>3<sup>rd</sup> min</sub> (bpm)	-4.9	11%	99%	-9.4 to -0.4	0.03
	HRR <sub>5<sup>th</sup> min</sub> (bpm)	-6.4	24%	99%	-10.1 to -2.7	≤ 0.01
	%HRR <sub>3<sup>rd</sup> min</sub> (bpm)	-3.1	12%	99%	-5.8 to -0.3	0.02
%HRR <sub>5<sup>th</sup> min</sub> (bpm)	-3.9	27%	99%	-6.1 to -1.8	≤ 0.01	

Slope: regression coefficient; R<sup>2</sup>: determination coefficient; OP: observed power; NG: normal heart rate group; BG: bradycardia group; HR: heart rate; ort: orthostatic position; bpm: beats per minute; Δ<sub>%</sub>RHR: relative variation of resting heart rate; CR: chronotropic reserve; HRR: heart rate recovery; min: minute; %HRR: relative heart rate recovery

\* Linear regression test (p ≤ 0.05).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277848.t004>

withdrawal, and following the exercise, faster HRR and parasympathetic reactivation were observed compared to NG (RHR average values  $\geq 60$  bpm).

The functional basis of the interaction between low RHR average values with chronotropic and parasympathetic activity responses is difficult to explain and can only be conjectured, considering the complexity of the mechanism involved in HR dynamics. Hence, our results suggest that RHR average values  $< 60$  bpm in the supine position (bradycardia) worked as a marker for greater cardiac autonomic modulation in distinct functional conditions (rest, exercise, and recovery).

It is well-established that the HR increases (chronotropic reserve) during an exercise test due to parasympathetic withdrawal and sympathetic activation, and following the exercise test, the short-term HR adjustment responds to the rapid parasympathetic recovery and progressive sympathetic withdrawal [5]. Therefore, the coactivation of both autonomic branches, parasympathetic and sympathetic, occurs over several minutes immediately after exercise [5, 34].

Previous studies with similar exercise protocols to our study verified a positive significant correlation between resting parasympathetic activity with the HRR and parasympathetic activity after the submaximal exercise test [9, 11]. Evrengul et al. [11] observed a positive significant correlation between parasympathetic activity at rest and HRR in the 3<sup>rd</sup> minute during passive recovery (supine position). Danieli et al. [9] observed a positive correlation between resting parasympathetic activity with HRR at 30s, 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> minute during passive recovery (seating position).

On the other hand, some authors have shown divergent results considering the relationship between resting parasympathetic activity with HRR and parasympathetic activity after the exercise test [8–16]. One of the pioneers in the field was Javorka et al. [12], who did not observe a significant correlation between resting parasympathetic activity with relative HRR and parasympathetic reactivation in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute after submaximal exercise. In the same direction, Molina et al. [14, 15] published studies that did not observe a correlation between absolute and relative HRR at the 1<sup>st</sup> minute with parasympathetic activity in the supine position and the standing position following maximal treadmill exercise testing in healthy men.

Considering the present results, we did not observe differences between groups on the HRR, %HRR, and parasympathetic activity in the first minute of recovery; it is an established standard time. Probably the absence of a significant difference in the parasympathetic activity within the first minute following the submaximal exercise test may be due to the coactivation of both autonomic branches (rapid parasympathetic reactivation with simultaneously sympathetic deactivation) and the effort interruption criterion in 85% of predicted maximum HR, which could impact this comparative analysis (BG vs NG).

On the other hand, most studies on HRR focused on the recovery in the first minute and the third minute after exercise [8–13] and there are a few literature reports in which both early and late HRR has been examined [14–16]. Additionally, different implications of exercise physiology can be appreciated with a comprehensive analysis of HRR beyond the first minute. After exercise, HRR in the first 30s to 1<sup>st</sup> min is predominantly driven by parasympathetic reactivation (early phase with rapid decline), whereas in the subsequent two or more minutes (late phase with slow decay), sympathetic withdrawal in addition to parasympathetic reactivation, sets in as a pivotal determinant of heart rate decline [5]. Therefore, BG compared to NG showed faster absolute and relative HRR in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes of recovery due to higher parasympathetic activity values in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes of recovery, as shown in Table 3.

In terms of cardiac autonomic analysis, assessing the RHR could be practical, straightforward, and feasible considering the comprehensive understanding of the effect of RHR in

different functional conditions, as shown in the present study. The monitoring of the RHR offers a relatively low-cost way to screen for risk factors with unfavorable prognoses such as increased cardiovascular morbimortality and sudden death [2, 7]. Hence, the novelty of the present study is that this results may open a new possibility to monitor the training status [4, 35] and predict cardiorespiratory fitness [36, 37].

Thus, one possibility is that the lower RHR average values (higher parasympathetic activity) and greater parasympathetic reactivity (reduction) after the postural change (orthostatic stress) before an adaptative functional demand as the exercise may be considered a preliminary marker of better chronotropic and parasympathetic responses during and after exercise.

Another aspect to be highlighted in our work is that BG showed higher chronotropic reserve and parasympathetic withdrawal during the submaximal incremental exercise test and faster HRR and parasympathetic reactivation after post-exercise compared to NG. Therefore, our results may add to the literature that RHR average values might be considered a cardiac autonomic "flexibility" index, which helps to understand the relationship between RHR, its adjustment, and cardiovascular health, which is important and potentially toll on individuals' care. From a clinical perspective, the results may be considered important to the individual evaluation of cardiovascular health, but this goes beyond our scope and should be investigated in future studies [38, 39].

In addition, our findings may add important information based on a novel approach toward developing an explication regression based on the effect of RHR average values on the HR response during these functional conditions (rest, exercise, and recovery) for a better understanding of these complex interactions.

Our study advances from previous studies showing that RHR average values explained the variance of HR at rest, exercise, and recovery from 11 to 48% in physically active men. We believe that the present study could open a new possibility of applying this analysis model in other populations (impaired cardiac autonomic regulation of HR or sick sinus syndrome), considering its preliminary information about the cardiac autonomic function "flexibility" to different functional conditions.

In the present study, we observed that  $HR_{ort}$  in the NG presents on average 8.2 beats/min more than the BG; during exercise, NG showed a reduced chronotropic reserve of 10.7 beats/min compared to BG; and following the exercise, the HRR at 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes were 4.9 beats/min and 6.4 beats/min lower in NG than BG, respectively. Studies have shown that subtle variations in the HR, like 10 beats/min increase in RHR, delayed chronotropic response during exercise, and slow HRR after the exercise test may reflect a decreased parasympathetic modulation and increased sympathetic activity (relative autonomic imbalance) [1–3, 6, 7]. Regarding cardiac autonomic imbalance, it is well-established in the literature the association between reduced cardiac autonomic modulation with unfavorable prognoses such as increased cardiovascular morbimortality and diagnostics of overtraining syndrome and impaired cardiorespiratory fitness [35, 36, 40–43].

Although the present study cannot estimate the data, our analysis over a linear regression test clearly shows the effect of RHR average values on HR dynamics and parasympathetic activity in all assessed functional conditions. From a practical perspective, this observation could be significant considering some clinical conditions associated with elevated cardiometabolic risks, such as subclinical cardiac ischemia or severe hypertension, may preclude the accomplishment of maximum exercise testing. Alternatively, the submaximal exercise test is widely used in clinical settings for functional evaluation. In this context, to the best of our knowledge, no study has verified the effect of RHR on HR and parasympathetic activity during rest, exercise, and recovery using submaximal exercise testing.

Another aspect to be highlighted in our work is considering how the exercise dose (i.e., intensity, duration, and modality) may influence the HR and parasympathetic activity responses [5]. Thus, both groups achieved the same  $HR_{peak}$  in the same EXT-time and same intensity ( $Speed_{peak}$ ). In other words, since we managed the intensity, duration, and modality of the submaximal exercise test, the observed differences between the groups were not influenced by the exercise protocol, reinforcing the influence of RHR average values on the group's outcomes during all functional conditions.

Limitations in our work include the exclusion of older subjects, athletes, and women of any age range, so the findings cannot be extrapolated to these groups of people. Also, these results cannot be extrapolated to men in general because our sample was relatively homogenous, and thus men with different clinical/functional conditions would present different responses than those observed in the present study. Additionally, our findings cannot be extrapolated for other workload and duration exercises or protocols like a cycle or arm ergometry, where the individuals sit during rest, exercise and recovery. Also, the participants performed an active recovery after exercise in the orthostatic position, which limits the comparison to similar conditions. On the other hand, to reduce the influence of those potential confounders, we decided to prioritize internal validity instead of external validity. In addition, all differences observed were statistically significant with a power greater than 80%, mitigating, therefore, the possibility of a type I error. So, although in the present study, the sample homogeneity may represent a limitation, on the other side, this methodological condition could be considered one strength reinforcing our findings due to its strong internal validity.

## Conclusion

We concluded that BG (RHR average values  $< 60$  bpm) showed higher chronotropic and parasympathetic activity at rest; higher chronotropic reserve and parasympathetic withdrawal during the submaximal exercise test, and faster HRR and parasympathetic reactivation after effort compared to NG in young physically active men. Lastly, low RHR average values ( $< 60$  bpm) showed to be a cardiac autonomic "flexibility" index for assessing individual cardiovascular health in young physically active men.

## Supporting information

**S1 Data. Availability statement.**  
(CSV)

## Author Contributions

**Conceptualization:** Giliard Lago Garcia, Carlos Janssen Gomes da Cruz, Guilherme Eckhardt Molina.

**Data curation:** Giliard Lago Garcia, Guilherme Eckhardt Molina.

**Formal analysis:** Giliard Lago Garcia.

**Funding acquisition:** Giliard Lago Garcia.

**Methodology:** Giliard Lago Garcia, Luiz Guilherme Grossi Porto, Carlos Janssen Gomes da Cruz, Guilherme Eckhardt Molina.

**Project administration:** Giliard Lago Garcia.

**Resources:** Giliard Lago Garcia.

**Visualization:** Giliard Lago Garcia.

**Writing – original draft:** Giliard Lago Garcia.

**Writing – review & editing:** Giliard Lago Garcia, Luiz Guilherme Grossi Porto, Carlos Janssen Gomes da Cruz, Guilherme Eckhardt Molina.

## References

1. Kurl S, Jae SY, Vuolteenaho A, Hagnäs M, Laukkanen JA. Exercise heart rate reserve and recovery as risk factors for sudden cardiac death. *Progress in cardiovascular diseases*. 2021; 68:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.09.002> PMID: 34536445
2. Park DH, Jeon JY. The prognostic value of resting heart rate for health status. *Exercise Science*. 2020; 29(1):24–33.
3. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zuegel M, Steinacker JM, et al. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(5):e005505. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005505> PMID: 28487388
4. Buchheit M. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Frontiers in physiology*. 2014; 5:73. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00073> PMID: 24578692
5. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Frontiers in physiology*. 2017; 8:301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00301> PMID: 28611675
6. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Fan CW, Kenny RA. Higher orthostatic heart rate predicts mortality: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Aging clinical and experimental research*. 2015; 27(2):239–42. <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0261-8> PMID: 25034834
7. Zhang D, Wang W, Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *Cmaj*. 2016; 188(15):E384–E92. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160050> PMID: 27551034
8. Bosquet L, Gamelin F-X, Berthoin S. Is aerobic endurance a determinant of cardiac autonomic regulation? *European journal of applied physiology*. 2007; 100(3):363–9. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0438-3> PMID: 17440748
9. Danielli A, Lusa L, Potočnik N, Meglič B, Grad A, Bajrović FF. Resting heart rate variability and heart rate recovery after submaximal exercise. *Clinical Autonomic Research*. 2014; 24(2):53–61. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0225-2> PMID: 24509912
10. Dewland TA, Androne AS, Lee FA, Lampert RJ, Katz SD. Effect of acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007; 293(1):H86–H92.
11. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, Amasyali B, Kilic A, Celik T, et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2006; 11(2):154–62. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00097.x> PMID: 16630090
12. Javorka M, Zila I, Balharek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002; 35:991–1000. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000800018> PMID: 12185393
13. Lee CM, Mendoza A. Dissociation of heart rate variability and heart rate recovery in well-trained athletes. *European journal of applied physiology*. 2012; 112(7):2757–66. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2258-8> PMID: 22124525
14. Molina GE, da Cruz CJ, Fontana KE, Soares EM, Porto LGG, Junqueira LF Jr. Post-exercise heart rate recovery and its speed are associated with cardiac autonomic responsiveness following orthostatic stress test in men. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2021:1–13.
15. Molina GE, Fontana KE, Porto LGG, Junqueira LF. Post-exercise heart-rate recovery correlates to resting heart-rate variability in healthy men. *Clinical Autonomic Research*. 2016; 26(6):415–21. <https://doi.org/10.1007/s10286-016-0378-2> PMID: 27510618
16. Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Singleton LD, Sandercock GR, Brodie DA. Resting autonomic modulations and the heart rate response to exercise. *Clinical Autonomic Research*. 2010; 20(4):213–21. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0073-7> PMID: 20496043
17. Garcia GL, Porto LGG, Fontana KE, Gomes CJ, Junqueira LF, Molina GE. Efeito de diferentes protocolos de recuperação sobre a função autonômica cardíaca. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2017; 23:16–20.

18. Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev bras ativ fís saúde*. 2001;05–18.
19. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV—heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2014; 113(1):210–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.07.024> PMID: 24054542
20. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala T, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 1996; 271(1):H244–H52. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.1.H244> PMID: 8760181
21. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen R, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996.
22. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017;258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258> PMID: 29034226
23. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the american college of cardiology*. 2001; 37(1):153–6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8) PMID: 11153730
24. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England journal of medicine*. 2005; 352(19):1951–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043012> PMID: 15888695
25. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 93(8):1520–6.
26. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England journal of medicine*. 1999; 341(18):1351–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411804> PMID: 10536127
27. Liguori G, Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
28. Cruz CJGd Rolim PdS, Pires DdS Mendes CMO, Paula GMd Porto LGG, et al. Reliability of heart rate variability threshold and parasympathetic reactivation after a submaximal exercise test. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2017; 23:65–70.
29. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007; 39(2):175–91. <https://doi.org/10.3758/bf03193146> PMID: 17695343
30. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 10(2):486. <https://doi.org/10.5812/ijem.3505> PMID: 23843808
31. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*. 2011; 2(1):21–33.
32. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*. 2012; 141(1):2.
33. Steyn H Jr, Ellis S. Estimating an effect size in one-way multivariate analysis of variance (MANOVA). *Multivariate Behavioral Research*. 2009; 44(1):106–29. <https://doi.org/10.1080/00273170802620238> PMID: 26795108
34. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Tiinänen S, et al. Sympatho-vagal interaction in the recovery phase of exercise. *Clinical physiology and functional imaging*. 2011; 31(4):272–81. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01012.x> PMID: 21672134
35. Bosquet L, Merkari S, Arvisais D, Aubert AE. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature. *British journal of sports medicine*. 2008; 42(9):709–14. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.042200> PMID: 18308872
36. Gonzales TI, Jeon JY, Lindsay T, Westgate K, Perez-Pozuelo I, Hollidge S, et al. Resting heart rate as a biomarker for tracking change in cardiorespiratory fitness of UK adults: The Fenland Study. *medRxiv*. 2020.
37. Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR Jr, Blair SN, Wareham NJ, et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *American journal of preventive medicine*. 2005; 29(3):185–93. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.004> PMID: 16168867
38. Hottenrott L, Ketelhut S, Hottenrott K. Commentary: vagal tank theory: the three Rs of cardiac vagal control functioning—resting, reactivity, and recovery. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;1300. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01300> PMID: 31920479

39. Wilder J. Basimetric approach (law of initial value) to biological rhythms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962.
40. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2016; 46(10):1461–86. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0484-2> PMID: 26888648
41. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *Journal of applied physiology*. 2002; 92(2):446–54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00874.2001> PMID: 11796650
42. Billman GE, Kukielka M. Effects of endurance exercise training on heart rate variability and susceptibility to sudden cardiac death: protection is not due to enhanced cardiac vagal regulation. *Journal of Applied Physiology*. 2006; 100(3):896–906. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01328.2005> PMID: 16322370
43. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*. 2002; 155(1):48–56. <https://doi.org/10.1093/aje/155.1.48> PMID: 11772784