

## Teste de Exercício de 4 Segundos: Valores de Referência dos 18 aos 81 Anos de Idade

### 4-Second Exercise Test: Reference Values for Ages 18–81 Years

Claudio Gil Araújo<sup>1,2</sup>, Claudia Lucia Barros de Castro<sup>1,3</sup>, João Felipe Franca<sup>1</sup>, Plínio Santos Ramos<sup>4</sup>

Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX<sup>1</sup>; Instituto do Coração Edson Saad<sup>2</sup> e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho<sup>3</sup> – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora<sup>4</sup> – SUPREMA, Juiz de Fora, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Reflexos fisiológicos modulados primariamente pelo vago permitem que a frequência cardíaca diminua e aumente rapidamente, após uma inspiração profunda seguida da movimentação rápida dos membros. Essa é a base fisiológica e farmacologicamente validada do teste de exercício de 4 segundos (T4s) para a avaliação da modulação vagal sobre o cronotropismo cardíaco.

**Objetivo:** Apresentar os dados de referência do T4s em adultos saudáveis.

**Métodos:** Após aplicação de rígidos critérios clínicos de inclusão/exclusão foram estudados 1.605 adultos saudáveis (61% homens), entre 18 e 81 anos de idade, submetidos ao T4s, entre 1994 e 2014. No T4s, o Índice Vagal Cardíaco (IVC) foi obtido pela razão entre as durações de dois intervalos RR no traçado eletrocardiográfico: 1) após 4 segundos de inspiração rápida e profunda e imediatamente antes da pedalada; e 2) ao final da pedalada livre e rápida de 4 segundos.

**Resultados:** IVC varia inversamente com a idade ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,01$ ) e os interceptos e as inclinações das regressões lineares entre IVC e idade são similares para homens e mulheres ( $p > 0,05$ ). Considerando a heterocedasticidade e a assimetria da distribuição de IVC em função da idade, optou-se por expressar os valores de referência em percentis para oito faixas etárias (anos): 18-30, 31-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65 e 66+, obtendo-se medianas de IVC progressivamente menores de 1,63 a 1,24.

**Conclusões:** A disponibilização dos percentis de IVC por diferentes faixas etárias deverá facilitar a maior utilização clínica do T4s, um procedimento simples e seguro, para a avaliação da modulação vagal do cronotropismo cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):366-374)

**Palavras-chave:** Teste de Esforço/efeitos de drogas; Frequência Cardíaca; Adulto; Sistema Nervoso Autônomo.

### Abstract

**Background:** Physiological reflexes modulated primarily by the vagus nerve allow the heart to decelerate and accelerate rapidly after a deep inspiration followed by rapid movement of the limbs. This is the physiological and pharmacologically validated basis for the 4-s exercise test (4sET) used to assess the vagal modulation of cardiac chronotropism.

**Objective:** To present reference data for 4sET in healthy adults.

**Methods:** After applying strict clinical inclusion/exclusion criteria, 1,605 healthy adults (61% men) aged between 18 and 81 years subjected to 4sET were evaluated between 1994 and 2014. Using 4sET, the cardiac vagal index (CVI) was obtained by calculating the ratio between the duration of two RR intervals in the electrocardiogram: 1) after a 4-s rapid and deep breath and immediately before pedaling and 2) at the end of a rapid and resistance-free 4-s pedaling exercise.

**Results:** CVI varied inversely with age ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.01$ ), and the intercepts and slopes of the linear regressions between CVI and age were similar for men and women ( $p > 0.05$ ). Considering the heteroscedasticity and the asymmetry of the distribution of the CVI values according to age, we chose to express the reference values in percentiles for eight age groups (years): 18–30, 31–40, 41–45, 46–50, 51–55, 56–60, 61–65, and 66+, obtaining progressively lower median CVI values ranging from 1.63 to 1.24.

**Conclusion:** The availability of CVI percentiles for different age groups should promote the clinical use of 4sET, which is a simple and safe procedure for the evaluation of vagal modulation of cardiac chronotropism. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):366-374)

**Keywords:** Exercise Test/drug effects; Heart Rate; Adult; Autonomic Nervous System.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Claudio Gil Soares de Araújo •

Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX. Rua Siqueira Campos, 93/101, Copacabana. CEP 22071-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: cgaraujo@iis.com.br, cgil@cardiol.br

Artigo recebido em 28/10/2014; revisado em 19/01/2015; aceito em 20/01/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150026

## Introdução

A existência da modulação vagal sobre o cronotropismo cardíaco é conhecida desde o final do século XIX. Pesquisas realizadas entre 1900 e 1935<sup>1-3</sup> estudaram os mecanismos dessa modulação em repouso e no exercício e foram complementadas, posterior e independentemente em 1966, pelos ensaios clínico-fisiológicos de Jose<sup>4</sup> e de Robinson e cols.<sup>5</sup>, Nestes, realizava-se infusão venosa consecutiva ou concomitante de atropina e propranolol, provocando denervação farmacológica e obtendo-se, assim, a Frequência Cardíaca (FC) intrínseca do indivíduo. Todavia, foi somente quando a redução da modulação vagal se associou a riscos maiores de fibrilação ventricular e de morte cardiovascular<sup>6,7</sup> que um maior interesse sobre a avaliação autonômica cardíaca foi retomado. Desde então, várias estratégias ou técnicas foram propostas para a avaliação autonômica<sup>8-10</sup>, especialmente do componente parassimpático, sem que, contudo, sua aplicação tenha se tornado rotina na prática clínica.

Em 1985, Araújo<sup>11</sup> mostrou que os transientes rápidos repouso-exercício-repouso da FC eram fortemente dependentes da atuação vagal. Estudos posteriores<sup>12-14</sup> identificaram que, nos primeiros quatro segundos de um exercício súbito envolvendo grandes grupos musculares, o incremento da FC era abolido pela atropina e não influenciado pelo propranolol, caracterizando a desativação do vago predominante em repouso, como o mecanismo dessa resposta fisiológica ao exercício. Esses experimentos validaram o teste de exercício de 4 segundos (T4s)<sup>13,14</sup> como uma técnica simples e não invasiva de avaliação da modulação vagal sobre o cronotropismo na transição repouso-exercício, que, desde então, vem sendo rotineiramente aplicado em nossa atividade clínica<sup>15-19</sup>. O objetivo do presente artigo é apresentar os valores de referência do teste de exercício de 4 segundos (T4s), gerados ao longo dos últimos 20 anos, em uma ampla amostra de adultos saudáveis.

## Métodos

### Amostra

Foram revisados os dados de 7.566 indivíduos avaliados entre janeiro de 1994 e junho de 2014, em uma clínica privada especializada em Medicina do Exercício e do Esporte. Os indivíduos se apresentaram voluntariamente para as avaliações, quase sempre a pedido dos seus médicos assistentes. Essa avaliação incluiu anamnese, exame físico, eletrocardiograma e espirometria de repouso, avaliação das variáveis aeróbicas e não aeróbicas da aptidão física, teste cardiopulmonar de exercício e o T4s. Para o presente estudo somente foram considerados os dados do T4s e da anamnese e exame físico, com ênfase em condições clínicas e uso regular ou recente de medicações com possível ação sobre o sistema nervoso autônomo. Os critérios de inclusão foram: a) ter idade igual ou superior a 18 anos; b) ausência de doenças ou anormalidades clínicas e/ou uso regular ou recente de medicações de ação cardiorrespiratória e/ou capazes de interferir com o sistema nervoso autônomo, conforme anamnese e exame físico; c) ausência de obesidade, caracterizado por um índice de massa corporal

inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>; d) valores normais de pressão arterial e de FC em repouso e/ou antes de realizar o T4s; e) não estar inscrito como atleta em federações de qualquer modalidade desportiva no momento da avaliação; e f) disponibilidade dos dados e de anotação sobre uma execução adequada do T4s. Após a aplicação dos critérios acima, foi possível selecionar uma ampla amostra de 1.605 adultos saudáveis (61,2% homens), com idade entre 18 e 81 anos. Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da avaliação e a análise retrospectiva dos dados foi aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa institucional.

### Teste de exercício de 4 segundos

Após a monitoração de uma derivação – CM5 ou CC5 – em eletrocardiógrafo convencional até 2001 (TEC-7100K, Nihon Khoden, Japão) e digital desde então (Elite PC Micromed, Brasil), o indivíduo era devidamente sentado no cicloergômetro de membros inferiores (Cateye EC-1600, Japão ou Inbrasport CG-04, Brasil) e as posições do selim e do guidom eram ajustadas visando conforto e melhor eficiência no ato de pedalar. Os pés, devidamente calçados, eram colocados em pedais com pedaleiras (tiras para fixação) e posicionados de modo que um dos pés, à escolha do indivíduo, ficasse na posição alta e em condições mais adequadas para iniciar a pedalada.

Após aguardar o suficiente para que a FC retornasse ao nível próximo àquele medido no ECG de repouso de 12 derivações realizado na posição supina, passava-se à realização do T4s. A manobra consiste em quatro etapas executadas ao comando verbal do avaliador que seguem intervalos temporais claramente definidos: 1) realizar uma rápida apneia inspiratória máxima, a qual será mantida por 12 segundos; 2) ao final do 4º segundo de apneia, pedalar o mais rápido possível por 4 segundos (até o final do 8º segundo) sem qualquer resistência adicionada ao cicloergômetro (posição desligada da energia); 3) ao final do 8º segundo, interromper, de forma rápida e completa, o movimento das pernas e permanecer em apneia; e 4) ao final do 12º segundo, expirar e voltar a respirar livremente. Antes da realização, o avaliador explicava a manobra e enfatizava dois aspectos: a) que a inspiração seja feita o mais rápida e profundamente possível pela boca; e b) tentar pedalar o mais rapidamente possível, sem se levantar do selim, durante os 4 segundos de exercício. Como a manobra é realizada com os pedais praticamente livres e sem a adição de resistência (cicloergômetro na posição desligada da energia), é bastante simples a ação de pedalar rápido. Pelo menos cinco pedaladas (75 rpm ou 1,25 Hz) devem ser executadas no período de 4 segundos para que a resposta fisiológica seja corretamente observada, sem que taxas maiores de pedalada pareçam influenciar significativamente o resultado final. Essa sequência era repetida até que duas manobras tecnicamente corretas tivessem sido realizadas, observando-se um intervalo de tempo entre as manobras, suficiente para que a FC retornasse a um valor próximo ou igual ao existente antes da primeira manobra, em geral menos de um minuto. Para minimizar eventuais respostas antecipatórias aos comandos, os indivíduos eram posicionados de modo a não poder visualizar o cronômetro na tela do computador.

### Medida do Índice Vagal Cardíaco (IVC)

O registro eletrocardiográfico a 25 mm/s e com 35 segundos de duração era iniciado cinco segundos antes do primeiro comando verbal do avaliador. Assim, os quatro comandos verbais eram feitos com, respectivamente, 5, 9, 13 e 17 segundos, após o início do registro de ECG. A mensuração do Índice Vagal Cardíaco (IVC), uma variável adimensional que reflete a retirada do tônus vagal induzida pelo exercício súbito, corresponde à razão entre as durações de dois intervalos RR assim caracterizados e denominados: a) RRB – imediatamente antes do exercício (ou o 1º do exercício, o que for mais longo); e b) RRC – o mais curto durante o exercício, mais tipicamente o último.

Para a quantificação das durações dos intervalos RR, o médico avaliador abria o traçado em papel ou a tela de registro de ritmo e identificava e media as durações dos intervalos RRB e RRC, com uma resolução de 10 ms, utilizando a visualização no traçado impresso ou os recursos do software de registro de ECG nos traçados digitais, para cada uma das manobras de T4s realizadas. A identificação de RRB e RRC é habitualmente facilitada pela presença de artefatos no traçado eletrocardiográfico provocados pelo movimento rápido das pernas (Figura 1). O resultado com maior IVC dentre as manobras realizadas era utilizado para as análises subsequentes. Em aproximadamente 95% dos casos, as identificações e medidas das durações dos intervalos RR e, conseqüentemente, do IVC foram feitas por apenas quatro médicos amplamente treinados no protocolo do T4s (outros cinco médicos colheram os restantes 5% dos dados), ao longo dos vinte anos de duração desse estudo.

### Análise estatística

Foram adotadas quatro abordagens: a) análise descritiva global dos diversos dados obtidos; b) análise da distribuição

dos dados de IVC em função de idade e sexo; c) análise das associações entre as diversas variáveis e de regressões lineares entre IVC e idade; e d) estabelecimento dos valores de referência com diversos pontos de cortes em percentis para as diferentes faixas etárias. Para efeito de análise estatística, foi considerado apenas o maior resultado de IVC observado nas duas manobras realizadas por um dado indivíduo.

Apesar da disponibilidade de um número de casos relativamente alto para cada faixa etária estudada e considerando os aspectos biológicos da medida do IVC, com a limitação teórica de um resultado mínimo de 1, mas sem limitação no valor máximo, há uma tendência a assimetrias de distribuição, o que foi confirmado por testes específicos (Shapiro-Wilk). Sendo assim, optou-se pelo emprego de técnicas não paramétricas para as análises inferenciais – nas comparações entre as medianas, Kruskal-Wallis; nas associações, Spearman-Rank – e nas frequências o teste exato de Fisher ou qui-quadrado –, arbitrando-se 5% como critério de significância estatística. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software Prism 6.02 (GraphPad, Estados Unidos).

### Resultados

Os adultos avaliados tinham entre 18 e 81 anos de idade – mediana de 42 anos [percentis 5-95 (P5-P95) de 24 a 64 anos], sendo 983 homens e 622 mulheres, com medianas de alturas, pesos e Índice de Massa Corporal (IMC) de, respectivamente, 176,3 cm, 79,2 kg e 25,36 kg/m<sup>2</sup>, de 164,0 cm, 60,7 kg e 22,62 kg/m<sup>2</sup>. A mediana da FC de repouso para o conjunto da amostra foi de 63 bpm [P5-P95 = 46 e 83 bpm].

Os resultados de IVC se correlacionaram significativamente com diversas variáveis medidas no estudo, tais como FC de repouso ( $r = -0,310$ ) e IMC ( $r = -0,168$ ) ( $p < 0,01$ ). Vale ainda

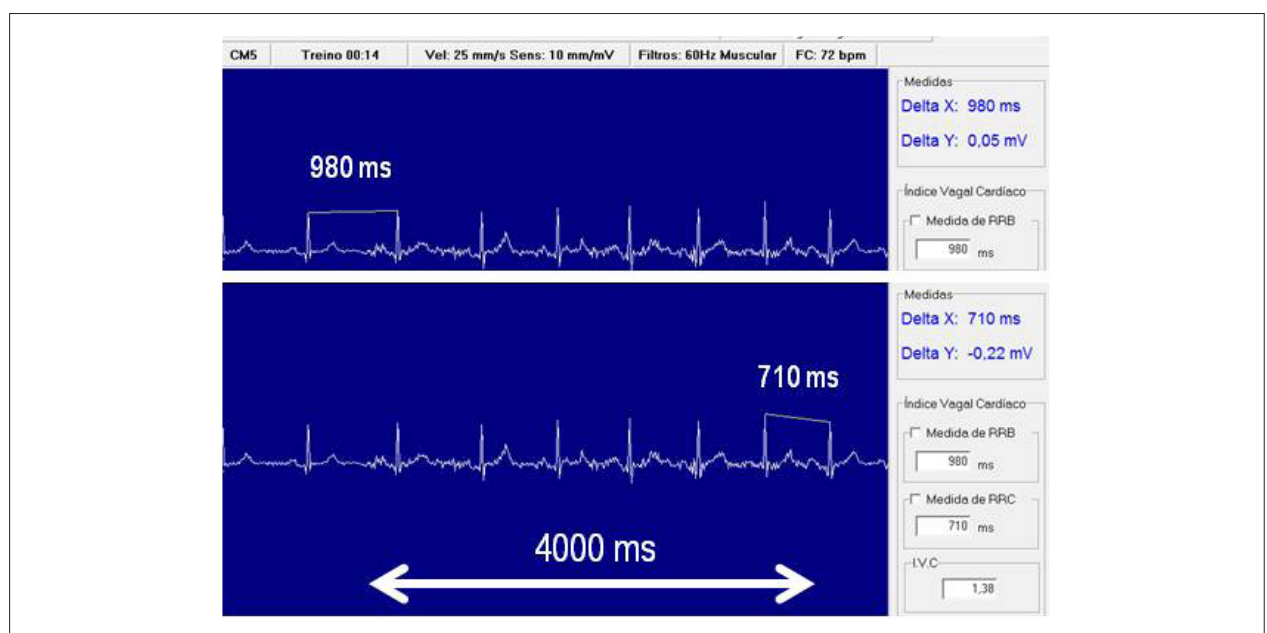


Figura 1 – Identificação e medida da duração dos intervalos RRB e RRC e do cálculo do IVC (RRB/RRC) em um adulto saudável.

ressaltar que os resultados do IVC mostraram-se associados significativamente, porém de forma apenas discreta, com a duração do RRC ( $r = 0,092$ ), moderadamente com a duração do RRB ( $r = 0,698$ ) e de forma muito importante com a medida das diferenças entre as durações de RRB e RRC ( $r = 0,955$ ).

Para o conjunto dos 1.605 adultos saudáveis, observou-se que o IVC variou entre 1,03 e 2,82, com uma mediana de 1,52 [P5-P95 = 1,19 e 1,98], com os resultados tendendo a diminuir significativamente com a idade ( $r = -0,333$ ;  $p < 0,01$ ). A análise de regressão linear entre essas duas variáveis identificou uma redução de 0,0068 [IC 95% = -0,078 a -0,0059] no IVC para ano a mais na idade, com um erro médio da estimativa de 0,2414 e partindo de um intercepto de 1,836 [IC 95% = 1,793 a 1,878] e com apenas 10% da variabilidade do IVC sendo explicada pela idade –  $r^2 = 0,10$ .

A análise de regressão foi então repetida com a amostra dividida pelos sexos masculino e feminino. O teste de comparação entre as regressões obtidas entre IVC e idade para os adultos dos dois sexos evidenciou que não havia diferenças para a inclinação ( $p = 0,132$ ) nem para o intercepto ( $p = 0,068$ ). Dessa forma, para as análises subsequentes, a amostra foi novamente reagrupada sem qualquer distinção por sexo.

A inspeção visual da dispersão e das faixas de percentis para os dados de IVC e idade sugeriu que havia um grau importante de heterocedasticidade na distribuição, com uma variabilidade do IVC bem mais acentuada nos indivíduos mais velhos. Optou-se, então, por dividir a amostra iniciando por 18 a 25 anos e daí por diante, a cada cinco anos, até

66 anos de idade, terminando com o grupo dos idosos com idade superior a esta última, o grupo com o número menor de casos. Os resultados descritivos para cada uma das faixas etárias foram então inspecionados com ênfase nos valores dos principais percentis (P5, P25, P50, P75 e P95), corroborando a heterocedasticidade acima mencionada e a natureza discretamente assimétrica da distribuição dos resultados do IVC, especialmente nos mais velhos. A inspeção dos resultados permitiu ainda observar que havia muita similaridade entre os resultados de algumas faixas etárias contíguas, permitindo, assim, agrupar algumas delas em faixas um pouco mais amplas – 18 a 30 anos e 31 a 40 anos. Para verificar se essa nova abordagem inseria algum artefato ou erro significativo, foram testadas as inclinações das regressões lineares de IVC com a idade para cada uma das faixas etárias e observado que os resultados incluíam o valor zero dentro do intervalo de confiança de 95%, isto é, ratificando que dentro daquela faixa etária a redução com idade era não significativa. Após uma nova divisão, evidenciou-se diferença entre os valores de IVC para as distintas faixas etárias ( $p < 0,01$ ).

Ficou-se então com um total de oito faixas etárias para a apresentação dos valores de referência do IVC obtidos com o T4s em função da idade (Figura 2). A apresentação detalhada desses resultados com diversos percentis para o total da amostra e para cada uma das faixas etárias é feita na Tabela 1, incluindo, também, apenas a título de informação adicional, os valores descritivos paramétricos tradicionais. A Figura 3 apresenta os dados de IVC em função da idade para todos os 1.605 adultos estudados.

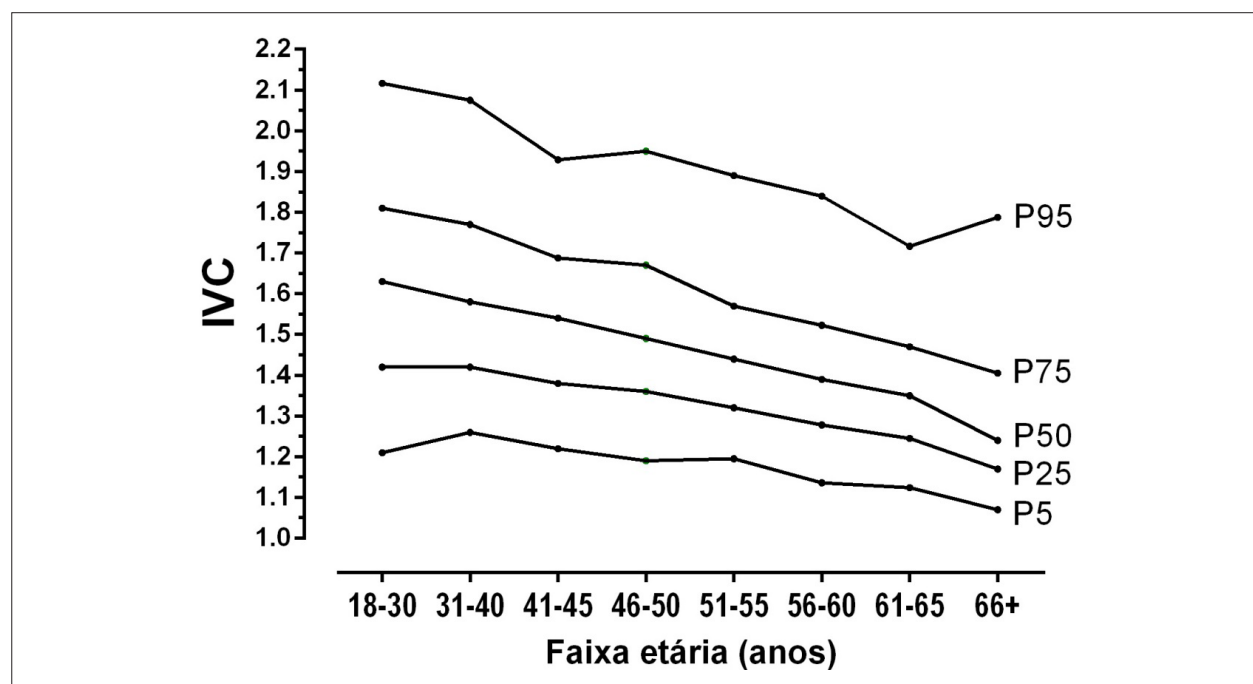
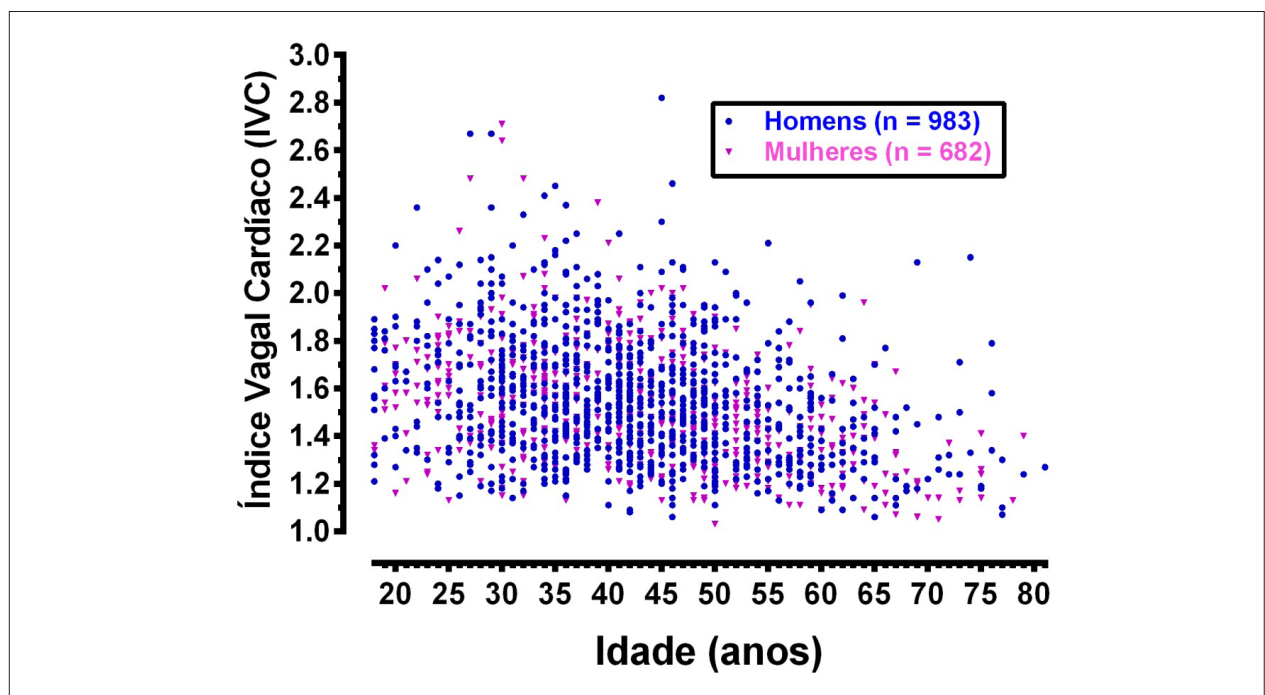


Figura 2 – Valores de referência estatística para o teste de exercício de 4 segundos: curvas de percentis do índice vagal cardíaco para homens e mulheres entre 18 e 81 anos de idade ( $n = 1605$ ).

**Tabela 1** – Principais resultados do índice vagal cardíaco para cada uma das nove faixas etárias

Faixa etária (anos)	18 a 81	18 a 30	31 a 40	41 a 45	46 a 50	51 a 55	56 a 60	61 a 65	66+
Número de indivíduos	1605	282	449	260	239	128	110	76	61
Mínimo	1,030	1,130	1,110	1,080	1,030	1,160	1,090	1,060	1,050
P5	1,190	1,210	1,260	1,220	1,190	1,195	1,136	1,124	1,070
P10	1,240	1,293	1,300	1,270	1,240	1,229	1,191	1,147	1,110
P25	1,350	1,420	1,420	1,380	1,360	1,320	1,278	1,245	1,170
P50 (mediana)	1,520	1,630	1,580	1,540	1,490	1,440	1,390	1,350	1,240
P75	1,700	1,810	1,770	1,688	1,670	1,570	1,523	1,470	1,405
P90	1,888	1,960	1,940	1,839	1,880	1,740	1,708	1,640	1,652
P95	1,980	2,117	2,075	1,929	1,950	1,890	1,840	1,717	1,788
Máximo	2,820	2,710	2,480	2,820	2,460	2,210	2,050	1,990	2,150
Média	1,545	1,637	1,608	1,547	1,524	1,468	1,416	1,379	1,314
Desvio padrão	0,2556	0,2804	0,2484	0,2298	0,2389	0,2033	0,2013	0,1884	0,2308

P: percentil



**Figura 3** – Distribuição dos resultados do IVC de homens (n = 983) e mulheres (n = 682) aparentemente saudáveis em função da idade.

Considerando o uso frequente de adjetivos no linguajar médico, para a expressão de resultados do IVC para uma dada faixa etária, ainda que sem uma conotação clínica objetiva e apenas utilizando a natureza da distribuição dos resultados, sugere-se a seguinte padronização: se < mínimo – extremamente diminuído; entre mínimo e P5 – muito

diminuído; entre P5 e P10 – diminuído; entre P10 e P25 – algo diminuído; entre P25 e P75 (50% dos casos com resultados mais centrais) – dentro dos limites da normalidade; entre P75 e P90 – algo aumentado; entre P90 e P95 – aumentado; entre P95 e máximo – muito aumentado e se > máximo – extremamente aumentado.

## Discussão

### Considerações sobre o teste de exercício de 4 segundos (T4s)

Desde o final dos anos 1980, o T4s já foi realizado em mais de dez mil avaliações em indivíduos com as mais diferentes condições clínicas e faixas etárias, sem que nenhuma complicação ou intercorrência clínica relevante tenha sido registrada, caracterizando a segurança do procedimento.

Para que possa melhor refletir a modulação vagal sobre o cronotropismo cardíaco, o T4s fundamentou-se em alguns mecanismos fisiológicos bem estabelecidos<sup>1,5,14,20,21</sup>: a) inter-relação respiração-coração: a inspiração profunda e rápida estimula vias aferentes que vão atuar sobre estruturas centrais determinando um incremento rápido da atividade vagal sobre o nódulo sinusal e, conseqüentemente, uma desaceleração abrupta da FC, tipicamente observada em alguns poucos segundos; b) a interação locomotor-coração: a movimentação rápida das extremidades corporais estimula vias aferentes que atuam no sistema nervoso central, desencadeando uma forte e rápida (latência provavelmente inferior a 1 segundo) inibição da liberação de acetilcolina nas fibras eferentes vagais da região do nódulo sinusal, provocando uma abrupta aceleração da FC; e c) muito embora o movimento das grandes articulações e a contração dos músculos esqueléticos também acabe por gerar uma estimulação simpática, essa resposta possui uma latência maior do que quatro segundos, antes que os seus efeitos cardioaceleradores possam ser observados.

Dessa forma, em síntese, ainda que dados recentes sugiram que o vago não seja totalmente inibido nem em esforço máximo<sup>20</sup>, em função da inspiração profunda e rápida que é seguida por 4 segundos de pedalada rápida e sem carga, fisiologicamente, o que ocorre durante o T4s é uma brusca e significativa inativação de um vago potencializado pela inspiração profunda, que antecede a pedalada, sem que haja influência simpática nesse curto período de análise da FC<sup>14</sup>. O IVC, ao quantificar a razão entre as durações dos intervalos RR imediatamente antes da pedalada (RRB) – ponto de ativação vagal – e (RRC) ao final da pedalada – ponto de inativação vagal sem influência simpática –, permite estudar, isoladamente, a modulação vagal.

O comportamento da FC nos primeiros 4 segundos da transição repouso-exercício foi objeto de diversos estudos para a padronização do T4s, incluindo características da inspiração pré-pedalada<sup>22,23</sup>. Observou-se ainda que os resultados do IVC são similares quando o T4s é feito com ou sem a adição de resistência aos pedais, movendo rapidamente as pernas ou os braços<sup>24</sup> ou quando realizado na posição ortostática (alternando flexão e extensão de 90 graus dos quadris, simulando uma corrida no mesmo lugar)<sup>25</sup>. No mesmo sentido, resultados similares de IVC são obtidos quando o T4s é realizado de forma ativa ou passiva<sup>26</sup> e nem mesmo quando uma manobra de Valsalva é realizada concomitantemente ao T4s, os resultados do IVC são afetados<sup>27</sup>. Ademais, além de válidos, os resultados do IVC mostraram-se fidedignos quando nove manobras de T4s foram realizadas em um único dia ou em cinco dias consecutivos, com coeficientes de correlação intraclasse de, respectivamente, 0,92 e 0,77<sup>28</sup>.

Além dos estudos de natureza primariamente metodológicos acima mencionados, diversos outros estudos fisiológicos e clínicos foram publicados com o T4s tanto pelo nosso grupo<sup>29-34</sup> como por outros pesquisadores brasileiros<sup>35-37</sup> e estrangeiros<sup>38-40</sup>. O presente estudo representa um passo à frente e importante na consolidação do T4s como um protocolo de avaliação da modulação vagal cardíaca ao disponibilizar valores de referência para a população adulta brasileira.

### Valores de referência do T4s

É boa praxe científica a publicação de valores de referência para protocolos de avaliação<sup>41</sup>. Uma listagem detalhada dos principais métodos e seus valores de referência até 1992 é disponível em dois artigos de revisão publicados nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*<sup>42,43</sup>. A Tabela 2 mostra alguns dos principais e/ou mais recentes estudos publicados<sup>44-51</sup> com valores de referência de variabilidade da FC e permite observar que as amostras tendem a ter ao redor de 200 casos e que variaram entre 120 a 657 casos, portanto, muito menos do que os 1.605 casos do presente estudo. Não somente a nossa amostra para estabelecimento dos valores de referência do T4s foi expressivamente maior do que as habitualmente apresentadas em estudos da mesma natureza, mas foi também a única que foi submetida a critérios de inclusão/exclusão tão rígidos. Com isso procurou-se reduzir a chance da presença de anormalidades clínicas ainda não manifestas que pudessem afetar os resultados e, assim, valorizar o conceito de indivíduos saudáveis aplicados à nossa amostra. Vale ainda destacar que todos os dados foram colhidos ao longo dos vinte anos por um número muito pequeno de médicos e em um único laboratório.

Os resultados do presente estudo ratificam informações prévias<sup>10,45,50</sup> de que a modulação vagal cardíaca tende a diminuir com a idade, pelo menos até a oitava década de vida. Contudo, muito embora a modulação vagal tenda a ser negativamente influenciada pela idade, essa relação não é matematicamente forte como evidenciado pelo baixo coeficiente de explicação ( $r^2$ ), havendo uma grande variabilidade entre indivíduos da mesma idade ou faixa etária. Em uma contribuição interessante, Zulfiqar e cols.<sup>51</sup> encontraram uma aparente reversão da queda com a idade nos indicadores de função vagal na análise da variabilidade de FC a partir dos 80 anos de idade e sugeriram que isso estaria relacionado com a longevidade nesse grupo etário. A nossa amostra limitada a 81 anos de idade não permitiu analisar esse fenômeno. Os dados do nosso estudo contribuem para o corpo de conhecimento da área, ao caracterizar que a redução vagal em adultos é muito gradativa e só parece iniciar a partir dos 30 anos de idade.

A análise dos resultados do IVC indica que o decréscimo vagal com a idade foi similar em homens e mulheres, tal como encontrado por alguns<sup>10</sup> mas não por todos os autores<sup>44,47</sup>. No momento, não é possível explicar com certeza se essas concordâncias ou discordâncias se devem a questões amostrais ou por distintos métodos de avaliação autonômica; contudo, pelo menos para aqueles que forem utilizar clinicamente o T4s, não há necessidade de incluir a variável sexo na interpretação dos resultados.

Tabela 2 – Seleção de oito estudos com valores de referência de testes autonômicos

Autor (Ano de publicação)	Avaliação autonômica	Amostra	Faixa Etária	Condição Clínica
Ziegler e cols. <sup>50</sup> (1992)	VFC	120	15 a 67 anos	Saudáveis
Umetani e cols. <sup>49</sup> (1998)	VFC 24 horas	260 (112 M)	10 a 99 anos	Saudáveis
Fagard <sup>47</sup> (2001)	VFC	614	25 a 89 anos	-
Bonnemeier e cols. <sup>45</sup> (2003)	VFC 24 horas	166 (85 M)	20 a 70 anos	Saudáveis
Zulficar e cols. <sup>51</sup> (2010)	VFC	344	10 a 99 anos	Saudáveis
Abhishekh e cols. <sup>44</sup> (2013)	VFC	189 (114 M)	-	Saudáveis
De Couck e cols. <sup>46</sup> (2013)	VFC	657	-	Câncer (5 tipos)
Farmer e cols. <sup>48</sup> (2014)	VFC	200	18 a 59 anos	Saudáveis

VFC: variabilidade de frequência cardíaca; M: sexo masculino.

A opção histórica de expressar a modulação vagal no T4s pelo IVC, isto é, a razão entre as durações dos intervalos RR, tal como é feita por outros testes autonômicos como expiração/inspiração, Valsalva e ortostatismo, ao invés de pela diferença entre as duas durações não influenciou os resultados, já que a correlação entre essas duas medidas foi extremamente alta ( $r = 0,955$ ;  $p < 0,01$ ).

#### Limitações do estudo

Se, por um lado, o número de indivíduos incluídos no estudo e os cuidados tomados para caracterizá-los como saudáveis e para que não estivessem fazendo uso de qualquer medicação capaz de influenciar os resultados podem ser considerados como pontos positivos, por outro lado, a demografia diferenciada merece alguns comentários específicos. Ainda que tenham sido propositadamente excluídos todos os atletas federados nas mais variadas modalidades desportivas, não foi factível controlar precisamente o padrão de exercício físico e/ou esporte por ocasião da avaliação e havia considerável variabilidade nesse aspecto dentro dos indivíduos da amostra. Contudo, é possível que essa questão não seja muito importante conforme sugerem os dados de estudo anterior com o T4s<sup>12</sup>, que observou diferenças muito pequenas e muita superposição entre a distribuição dos resultados do IVC de atletas competitivos de elite e não atletas jovens. Outra potencial limitação do estudo refere-se à natureza demográfica dos perfis sociocultural e étnico da amostra típicos de uma clínica privada. Esses aspectos devem ser levados em consideração, quando esses valores de referência forem aplicados para populações com características diversas daquelas existentes em nossa amostra.

#### Implicações

Informações recentes da literatura sugerem que a avaliação da modulação vagal cardíaca apresenta um potencial clínico bastante relevante não somente em termos de longevidade<sup>51</sup>, mas também para a compreensão da fisiopatologia de diversas doenças em outras áreas da Medicina além da Cardiologia<sup>52</sup>, incluindo a Gastroenterologia<sup>48</sup> e a Oncologia Clínica<sup>53</sup>. Por exemplo, em um estudo muito interessante e recente, pesquisadores belgas<sup>53</sup>

verificaram que o prognóstico de pacientes diagnosticados com câncer em estágios mais avançados dependia da modulação vagal, sendo melhor naqueles com nível alto do componente vagal da variabilidade da FC, propondo então, que esse tipo de avaliação autonômica seja incluído na abordagem clínica de pacientes com diferentes tipos de câncer. Abre-se assim uma perspectiva interessante para aqueles que atuam profissionalmente com teste de exercício e/ou na avaliação da atividade autonômica.

Em síntese, o presente estudo apresenta valores de referência para a interpretação estatística dos resultados do IVC como avaliado pelo T4s em homens e mulheres não atletas entre 18 e 81 anos de idade. Considerando a simplicidade e a segurança do T4s e a crescente relevância clínica da avaliação da modulação vagal sobre o cronotropismo cardíaco, não mais somente nas doenças cardiovasculares, mas também para várias outras doenças bastante prevalentes, a disponibilização desses dados poderá facilitar a incorporação do T4s no arsenal clínico.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Araújo CG, Castro CLB, João Felipe Franca JF, Ramos PS. Obtenção de dados: Araújo CG, Castro CLB, Franca JF. Análise e interpretação dos dados: Araújo CG, Castro CLB, Franca JF, Ramos PS. Análise estatística: Araújo CG, Ramos PS. Obtenção de financiamento: Araújo CG, Castro CLB. Redação do manuscrito: Araújo CG, Castro CLB, Franca JF, Ramos PS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araújo CG, Franca JF, Ramos PS. Supervisão / como investigador principal: Araújo CG.

#### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPERJ.

#### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo com dissertações ou teses de pós-graduação.

### Referências

1. Brodie TG. On reflex cardiac inhibition. *J Physiol.* 1900;26(1-2):92-106.
2. Anrep GV, Segall HN. The central and reflex regulation of the heart rate. *J Physiol.* 1926;61(2):215-31.
3. Brown GL, Eccles JC. The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat. *J Physiol.* 1934;82(2):211-41.
4. Jose AD. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol.* 1966;18(3):476-8.
5. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system: studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res.* 1966;19(2):400-11.
6. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991;68(6):626-30.
7. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation.* 1992;85(1 Suppl):177-91.
8. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA, Clarke BF. Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clin Sci Mol Med.* 1974;46(3):295-306.
9. Clarke BF, Ewing DJ. Cardiovascular reflex tests; in the natural history of diabetic autonomic neuropathy. *NY State J Med.* 1982;82(6):903-8.
10. Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia.* 1982;22(3):163-6.
11. Araujo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med.* 1985;6(2):68-73.
12. Araújo CG, Castro CL, Nóbrega AC. Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22(7):909-11.
13. Nóbrega AC, Castro CL, Araújo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23(12):1259-62.
14. Araujo CG, Castro CL, Nobrega AC. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res.* 1992;2(1):35-40.
15. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araújo CG. Initial and final exercise heart rate transients: Influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest.* 2005;127(1):318-27.
16. Furtado EC, Araújo CG. Cardiac arrhythmias triggered by sudden and dynamic efforts. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(2):151-6.
17. Ramos PS, Araújo CG. Normotensos com resposta pressórica exagerada ao exercício possuem tônus vagal cardíaco aumentado. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):85-90.
18. Furtado EC, Franca JF, Araujo CG. Belching as a rare cause of sudden and short-lived heart rate decreased during exercise. *Int J Cardiol.* 2011;151(1):e19-21.
19. Teixeira FP, Ricardo DR, de Castro CL, de Araújo CG. Avaliando a atividade vagal cardíaca no eletrocardiograma convencional. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):378-83.
20. White DW, Raven PB. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol.* 2014;592(Pt 12):2491-500.
21. Hettinga FJ, Monden PG, van Meeteren NL, Daanen HA. Cardiac acceleration at the onset of exercise: a potential parameter for monitoring progress during physical training in sports and rehabilitation. *Sports Med.* 2014;44(5):591-602.
22. Soares PP, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Influência da taxa de fluxo inspiratório sobre o transiente inicial de frequência cardíaca ao exercício dinâmico. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63(4):287-92.
23. Oliveira RB, Vianna LC, Ricardo DR, de Almeida MB, Araújo CG. Influence of different respiratory maneuvers on exercise-induced cardiac vagal inhibition. *Eur J Appl Physiol.* 2006;97(5):607-12.
24. Silva BM, Vianna LC, Oliveira RB, Ricardo DR, Araujo CG. Similar cardiac vagal withdrawal at the onset of arm and leg dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(6):695-701.
25. Almeida MB, Ricardo DR, Araújo CG. Validação do teste de exercício de 4 segundos em posição ortostática. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):160-4, 155-9.
26. Nobrega AC, Araujo CG. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(1):37-41.
27. Nobrega AC, Williamson JW, Araujo CG, Friedman DB. Heart rate and blood pressure responses at the onset of dynamic exercise: effect of Valsalva manoeuvre. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994;68(4):336-40.
28. Araújo CG, Ricardo DR, Almeida MB. Fidedignidade intra e interdias do teste de exercício de quatro segundos. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(5):293-8.
29. Lazzoli JK, Soares PP, Nobrega AC, Araujo CG. Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol.* 2003;87(2-3):231-6.
30. Vianna LC, Oliveira RB, Silva BM, Ricardo DR, Araujo CG. Water intake accelerates post-exercise cardiac vagal reactivation in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(3):283-8.
31. Ramos PS, Araújo CG. Lower cardiac vagal tone in non-obese healthy men with unfavorable anthropometric characteristics. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(1):45-51.
32. Vianna LC, Oliveira RB, Ramos PS, Ricardo DR, Araújo CG. Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(3):429-34.
33. Duarte CV, Castro CL, Araújo CG. Treinamento para disfunção vagal cardíaca com repetições da transição repouso-exercício. *Rev Bras Ativ Fis Saúde.* 2013;18(6):688-97.
34. Duarte CV, Araújo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. *Int J Sports Med.* 2013;34(6):502-6.
35. Alvim RO, Alves ES, Nunes CM, Nunes RT, Nunes N. Relação das variáveis antropométricas e hemodinâmicas entre indivíduos com diferentes classificações quanto ao índice vagal cardíaco. *Rev Bras Presc Fisiol Exerc.* 2007;1(5):18-23.
36. Pimentel AS, Alves Eda S, Alvim Rde O, Nunes RT, Costa CM, Lovisi JC, et al. Polar S810 como recurso alternativo ao eletrocardiograma no teste de exercício de 4 segundos. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(5):580-4.
37. Zaniqueli D, Morra EA, Dantas EM, Baldo MP, Carletti L, Perez AJ, et al. Heart rate at 4 s after the onset of exercise in endurance-trained men. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(6):476-80.
38. Knöpfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med.* 1999;9(3):170-6.
39. Millar PJ, MacDonald MJ, Bray SR, McCartney N. Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(5):509-15.
40. Knöpfli BH, Bar-Or O, Araújo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(3):354-9.
41. Araújo CG. Avaliação da flexibilidade: valores normativos do Flexiteste dos 5 aos 91 anos de idade. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):280-7.
42. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica - parte I. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(1):75-85.
43. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica - parte II. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(2):151-8.



44. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):259-64.
45. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(8):791-9.
46. De Couck M, Gidron Y. Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(5):737-41.
47. Fagard RH. A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. *Verh K Acad Geneeskdg Belg.* 2001;63(1):57-89.
48. Farmer AD, Coen SJ, Kano M, Weltens N, Ly HG, Botha C, et al. Normal values and reproducibility of the real-time index of vagal tone in healthy humans: a multi-center study. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):362-8.
49. 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. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):593-601.
50. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 1992;9(2):166-75.
51. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1181-5. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2010;106(1):142.
52. De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci (Lond.).* 2012;122(7):323-8.
53. Gidron Y, De Couck M, De Greve J. If you have an active vagus nerve, cancer stage may no longer be important. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(2):195-201.