Lays Magalhães Braga

**Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com
insuficiência cardíaca submetidos ao teste da
caminhada de seis minutos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Braga, Lays Magalhães

Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao teste da caminhada de seis minutos / Lays Magalhães Braga. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Naomi Kondo Nakagawa.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Variabilidade da frequência cardíaca 3.Eletrocardiograma 4.Teste da caminhada de seis minutos 5.Reprodutibilidade dos testes

USP/FM/DBD-403/15

*Dedico esta dissertação aos meus pais, **Almir e Clara**,
que fizeram o possível e o inacreditável para me
impulsionar na direção dos meus sonhos.
Obrigada por terem lutado tão bravamente e ainda
estarem aqui.*

AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora, **Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa**, que acreditou no meu potencial, me deu oportunidades para crescer e me desenvolver profissionalmente, além de me ensinar o que é ser uma pesquisadora. À senhora que soube compreender as dificuldades do momento mais difícil da minha vida, minha eterna gratidão e admiração.*

*À **Dra. Iracema Ioco Kikuchi Umeda** pela oportunidade e pelo acolhimento, além da confiança depositada em mim. Obrigada pela ajuda e amizade.*

*Ao **Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira** por acreditar no projeto e depositar em mim tanta confiança tornando possível a realização deste trabalho. Obrigada pelos ensinamentos e colaboração.*

*Ao **Dr. César José Grupi** pela valiosa contribuição a este trabalho.*

*Ao **Dr. Gustavo Faibischew Prado** que acreditou neste trabalho desde sua concepção e esteve sempre pronto a ajudar, sanar dúvidas e contribuir. Obrigada pela paciência, amizade e ajuda.*

*Aos profissionais do setor de **Eletrofisiologia e Holter do Instituto***

Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo e do setor de **Eletrofisiologia Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP:**
Dra. Adriana Marques Fróes Taboada, Dra. Carolina Mizzaci, Dr. Horácio Gomes Pereira-Filho e Eliana Alves de Almeida pela harmoniosa convivência, por todo aprendizado, apoio, colaboração e amizade.

À equipe da **Fisioterapia e de Educação Física do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, por todo o apoio logístico e amizade.

Ao **Laboratório de Epidemiologia e Estatística**, em especial à **Dra. Hayala Cristina Cavenague de Souza** pelo apoio e colaboração na análise estatística deste projeto.

Aos professores, **Dra. Carmen Diva Saldiva de André e Dr. Raymundo Soares Azevedo-Neto** pela colaboração e apoio nas análises estatísticas.

Aos pesquisadores, **Dra. Regiani Carvalho Oliveira, Dra. Mariângela Macchione, Dra. Kelly Yoshizaki, Luís Fernando Amato, Tiana Moreira** e todos os colegas e colaboradores do **Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LIM 5)** e **Laboratório de Ciências da Reabilitação (LIM 34)**, pela colaboração e amizade.

Aos amigos de trabalho e alunos, **Tômas de Santana Carvalho, Tatiana Satie Kawauchi, Juliana Araújo Nascimento, Geisa Andrade, Daniela Utiyama, Michelle Lisidati Franchini, Carolina Tieko Yoshida, Camila Arcas, Marina Lazzari Nicola, Cristiane Mayumi Kazama e Janaína**

Proença Oliveira-Maul pela parceria e apoio, com quem pude contar e compartilhar momentos de alegrias e também tristezas. Obrigada pelo carinho.

*Ao **Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** pelo meu aceite como pós graduanda e pela assistência prestada no desenvolvimento deste trabalho, e às secretárias **Ana Nakazone e Marilisa Fernandes** pela atenção e auxílio nas dúvidas burocráticas.*

*À **Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** pelo auxílio com as referências e na elaboração da ficha catalográfica desta dissertação.*

*À **Cardios** pelo empréstimo de material tornando possível a realização deste trabalho.*

*À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** pelo apoio financeiro ao processo 2013/13598-1, sob responsabilidade da Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa.*

*À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** pelo apoio financeiro.*

*Aos meus queridos pais, **Almir Alves Braga e Clara Maria Magalhães Braga**, por todas as oportunidades e amor incondicional. Vocês são meu maior estímulo. Esta vitória também é de vocês e para vocês!*

Ao meu amado irmão, **Ercídio Rodrigues Braga Neto**, meu companheiro de todos os momentos, alegres e tristes, amo você.

Às amigas que a vida me presenteou nesta breve passagem por São Paulo, **Marina Norde, Andressa Manoela Mendes, Patrícia Massucato, Isabela Rocha, Tatiana Sadalla e Laís Mamede**, obrigada por tornar os dias em São Paulo mais alegres e por me ajudarem nesta reta final.

Às minhas queridas amigas de toda vida, **Thamara Rachel Peres, Jordana Peres, Fernanda Foureaux, Larissa Campos, Fernanda Paula de Deus, Gabriela Bittencourt, Laisse Braga, Camila Lima, Aline Silveira, Flávia Serra, Fernanda Lima e Kellen Rezende**, obrigada pela amizade e carinho mesmo que tão distante. Obrigada por sempre torcerem por mim e serem as melhores amigas que alguém poderia ter. Amo vocês!

À minha querida família e aos meus amados avós, obrigada pelas orações e carinho.

Em especial, aos **pacientes** que participaram e acreditaram no propósito desse estudo. Sem vocês não seria possível realizar este trabalho.

A todos que de alguma forma me ajudaram, obrigada pela torcida. Consegui realizar mais um sonho!

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos e unidades

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Sistema nervoso autônomo e variabilidade da frequência cardíaca	4
1.2. Índices da variabilidade da frequência cardíaca	6
1.3. Variabilidade e confiabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis	8
1.4. Insuficiência cardíaca e disfunções autonômicas	11
1.5. Teste da caminhada de seis minutos e variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca	14
2. OBJETIVOS	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1. Sujeitos do estudo	19
3.2. Protocolo de estudo	20
3.3. Questionários	20
3.3.1. Questionário de saúde geral	20
3.3.2. Questionário Internacional de Atividade Física	21
3.4. Exame físico e instalação de equipamentos	21
3.4.1 Registros dos intervalos R-R e análise da variabilidade da frequência cardíaca utilizando simultaneamente o Holter e o PolarS810i	22

3.4.2. Teste da caminhada de seis minutos	28
3.5. Análise estatística.....	29
4. RESULTADOS.....	32
4.1. Caracterização da população	32
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	54
7. ANEXOS	56
Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP	56
Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
Anexo C. Questionário Geral e Avaliações	59
Anexo D. Questionário Internacional de Atividade Física	61
8. REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES	82
Apêndice 1. Artigo submetido para <i>International Journal of Cardiology</i> : Reproducibility and reliability for heart rate variability analysis during 6- min walk test in patients with heart failure	

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise da variância para medidas repetidas
CCC	Coeficiente de Correlação e Concordância
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HF	Componente de alta frequência
IC	Insuficiência cardíaca
95% IC	95% Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LF	Componente de baixa frequência
LF/HF	Relação baixa frequência/alta frequência
MMII	Membros inferiores
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Razão de chance
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
R-R	Intervalo batimento a batimento
pNN50	Porcentagem de intervalos R-R adjacentes maior que 50 ms

rMSSD	Raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças da variabilidade de intervalos R–R normais adjacentes
SD1	Variabilidade instantânea não linear dos intervalos R-R no gráfico Poincaré
SDNN	Desvio padrão dos intervalos R-R normais
SNA	Sistema nervosa autônomo
SNAP	Sistema nervoso autônomo parassimpático
SNAS	Sistema nervoso autônomo simpático
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC6M	Teste de caminhada dos seis minutos
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

°C	Graus Celsius
bpm	Batimentos por minuto
m	Metros
ms	Milissegundos
nu	Unidade normatizada
Hz	Hertz
~	Aproximadamente
%	Porcentagem
n	Número de pacientes
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mmHg	Milímetro de mercúrio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Confiabilidade dos índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos em registros de curta duração por meio de monitores de frequência cardíaca baseados em eletrocardiograma em indivíduos saudáveis	10
Tabela 2	Características clínicas e demográficas de 50 pacientes com IC, NYHA II apresentadas como valores médios ($\pm$ DP) ou valores absolutos (proporção) quando apropriado	33
Tabela 3	Variáveis do teste da caminhada de seis minutos mensuradas nas três fases: repouso, no pico do exercício (6º minuto do teste da caminhada de seis minutos) e aos dois minutos da recuperação	34
Tabela 4	Reprodutibilidade da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter e PolarS810i em repouso e durante a recuperação do teste da caminhada de seis minutos. Dados são apresentado em valores médios ($\pm$ DP)	35
Tabela 5	Coeficiente de Correlação e Concordância [95% IC] dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre o Holter e o PolarS810i em repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e durante a recuperação	39
Tabela 6	Modelo de regressão linear para viés de proporcionalidade em diferenças absolutas e valores médios (a-) entre Holter e Polar810i	40
Tabela 7	Estudos que avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração obtidos por meio de eletrocardiograma ou cardiofrequencímetro em indivíduos hipertensos e em pacientes com insuficiência	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático da modulação fisiológica do sistema nervoso autônomo no sistema cardiovascular. Adaptado de Floras et al., 1993	6
Figura 2	Traçado eletrocardiográfico a partir do qual os intervalos R-R são mensurados	7
Figura 3	Desenho esquemático de alterações da modulação do sistema nervoso autônomo na insuficiência cardíaca. Adaptado de Floras, 1993	13
Figura 4	Instalação dos equipamentos no tórax do paciente de acordo com a recomendação dos fabricantes: (A) realização de tricotomia, (B) instalação do Holter e (C) instalação do PolarS810i	22
Figura 5	Protocolo utilizado para realizar o registro simultâneo da variabilidade da frequência cardíaca por meio do Holter e do PolarS810i: (A) 25 minutos de repouso supino, (B) durante o teste da caminhada de seis minutos e (C) 25 minutos de recuperação em repouso supino	23
Figura 6	Software CardioSmart S550 utilizado para analisar a variabilidade da frequência cardíaca por meio do Holter: (A) Filtragem do registro eletrocardiográfico para remoção de artefatos e batimentos ectópicos, e (B) Análise da variabilidade da frequência cardíaca no sistema <i>roll-over</i>	24
Figura 7	Software Polar ProTrainer 5 utilizado para armazenar e filtrar o registro obtido por meio do PolarS810i e Software Kubios HRV Analysis utilizado para analisar a variabilidade da frequência cardíaca: (A) Tacograma com apresentação de intervalos R-R em função do tempo e (B) Análise da variabilidade da frequência cardíaca por meio do programa Kubios HRV Analysis	26

Figura 8	Desenho esquemático do protocolo do estudo composto de dois testes da caminhada de seis minutos consecutivos para analisar a reprodutibilidade das medidas da variabilidade da frequência cardíaca com dois dispositivos Holter e PolarS810i em repouso e na fase de recuperação e para analisar a confiabilidade das medidas do PolarS810i baseado nas medidas do Holter em três fases do segundo teste da caminhada de seis minutos: repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e na fase de recuperação	27
Figura 9	Teste da caminhada de seis minutos em corredor de 30 metros com marcações a cada um metro: (A) saída do paciente após disparo de iniciar, (B) acompanhamento do paciente pelo fisioterapeuta com estímulos verbas, e (C) após seis minutos do término do teste da caminhada de seis minutos	29
Figura 10	Diagrama esquemático de elegibilidade, de recrutamento e de exclusão de pacientes do estudo de acordo com o CONSORT	32
Figura 11	<i>Bland-Altman Plots</i> para análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante o repouso do teste da caminhada de seis minutos	36
Figura 12	<i>Bland-Altman Plots</i> na análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante o teste da caminhada de seis minutos	37
Figura 13	<i>Bland-Altman Plots</i> na análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante a fase de recuperação do teste da caminhada de seis minutos	38

RESUMO

Braga LM. *Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao teste da caminhada de seis minutos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca é um método útil para avaliar o funcionamento anormal do sistema nervoso autônomo e para prever eventos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca. As medidas da variabilidade da frequência cardíaca por meio de cardiofrequencímetro têm sido validadas em comparação com eletrocardiograma em indivíduos saudáveis, mas não em pacientes com insuficiência cardíaca. Nós exploramos a reprodutibilidade dos índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos por meio de um cardiofrequencímetro (PolarS810i) e um eletrocardiograma portátil (Holter) nas fases de repouso e de recuperação em dois testes da caminhada de seis minutos consecutivos, com 60 minutos de intervalo entre os dois testes em 50 pacientes com insuficiência cardíaca (~59 anos, *New York Heart Association* classe funcional II, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ~35%). A reprodutibilidade das medidas para cada dispositivo foi analisada por meio do *t-test* pareado ou *Wilcoxon signed-rank test*. Adicionalmente, nós avaliamos a concordância entre os dois dispositivos na análise dos índices da variabilidade da frequência cardíaca em repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e durante a fase de recuperação por meio do Coeficiente de Correlação e Concordância (CCC) com 95% de intervalo de confiança e gráficos *Bland-Altman*. O teste-reteste para análise da variabilidade da frequência cardíaca foi reprodutível com o uso de ambos, o Holter e o PolarS810i, no repouso mas não na fase de recuperação. No segundo teste da caminhada de seis minutos, os pacientes apresentaram aumentos significativo do rMSSD e da distância percorrida. A confiabilidade das medidas do PolarS810i foram consideravelmente altas [$0,86 < \text{CCC} < 0,99$] com base nas medidas do Holter nas três fases: em repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e durante a recuperação. A menor concordância [$\text{CCC} = 0,86$]

entre os dois dispositivos foi observada no pNN50 durante o teste da caminhada de seis minutos e na fase de recuperação. Em conclusão, nosso estudo mostrou boa reprodutibilidade dos índices da variabilidade da frequência cardíaca em repouso em dois consecutivos testes da caminhada de seis minutos utilizando Holter e PolarS810i. Adicionalmente, o PolarS810i produziu índices confiáveis da variabilidade da frequência cardíaca a partir de registros de curta duração e com base nas gravações simultâneas com o Holter nas três fases: em repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e durante a recuperação em pacientes com insuficiência cardíaca.

Descritores: insuficiência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, eletrocardiograma, teste da caminhada de seis minutos, reprodutibilidade dos testes.

ABSTRACT

Braga LM. *Heart rate variability in patients with heart failure submitted the six-minute walk test* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Heart rate variability analysis is a useful method to assess abnormal functioning in the autonomic nervous system and to predict cardiac events in patients with heart failure. Heart rate variability measurements with heart rate monitors have been validated with an electrocardiograph in healthy subjects but not in patients with heart failure. We explored the reproducibility of heart rate variability indexes using a heart rate monitor (Polar S810i) and a portable electrocardiograph (Holter) at rest and at recovery of two consecutive six-min walk tests, 60 minutes apart in 50 heart failure patients (~59 years, New York Heart Association functional class II, left ventricular ejection fraction ~35%). The reproducibility for each device was analysed using a paired t-test or the Wilcoxon signed-rank test. Additionally, we assessed the agreement between the two devices based on the heart rate variability indexes at rest, during the six-min walk test and during recovery using Concordance Correlation Coefficients (CCC), 95% confidence intervals and Bland-Altman plots. The test-retest for the heart rate variability analyses was reproducible using Holter and PolarS810i at rest but not during recovery. In the second six-min walk test, patients showed significant increases in rMSSD and walking distance. The reliability of PolarS810i measurements was remarkably high [$0.86 < \text{CCC} < 0.99$] based on Holter in the three phases: at rest, during six-min walk test and during recovery. The lowest agreement [$\text{CCC}=0.86$] between the two devices was observed in pNN50 during the six-min walk test and recovery. In conclusion, our study showed good reproducibility of heart rate variability indexes at rest in two consecutive six-min walk test using Holter and Polar S810i. Additionally, PolarS810i produced reliable short-term heart rate variability indexes based on Holter simultaneous recordings at rest, during the six-min walk test and during recovery in heart failure patients.

Descriptors: heart failure, heart rate variability, electrocardiogram, six-min walk test, reproducibility of tests.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método de análise não invasivo com base nos batimentos cardíacos sucessivos, denominados intervalos R-R, e útil na avaliação da modulação do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o sistema cardiovascular (*Task Force*, 1996). Alterações como a redução ou o aumento dos índices da VFC podem ser indicadores de comprometimento da modulação do SNA sobre o sistema cardiovascular (Tsuji et al., 1996; Vanderlei et al., 2009; Xhyheri et al., 2012). Estudos mostraram que, a redução dos índices da VFC é um fator preditor de eventos cardíacos e de mortalidade em indivíduos com doença arterial coronariana (Bigger et al., 1993; Van-Boven et al., 1998), angina instável (Lanza et al., 1997), infarto agudo do miocárdio (Kleiger et al., 1987; LaRovere et al., 1998) e insuficiência cardíaca (IC) (Woo et al., 1992; Szabo et al., 1997; Nolan et al., 1998; Fauchier et al., 1999; Makikallio et al., 2001).

Historicamente, o interesse clínico sobre a VFC surgiu em 1965 quando Hon e Lee demonstraram sua utilidade na monitorização de sofrimento fetal em gestantes (Hon e Lee, 1965). O estudo da VFC contribui para compreensão de sua aplicabilidade clínica na avaliação de indivíduos saudáveis e com diversas doenças sistêmicas e cardiopatias (Bigger et al., 1995; *Task Force*, 1996; Pumprla et al., 2002; Makikallio et al., 2001; Vanderlei et al., 2009; Huikuri et al., 2013). O instrumento padrão ouro usado para avaliar a VFC é o eletrocardiograma (ECG) (*Task Force*, 1996) de uso exclusivo do médico e de

moderada complexidade operacional além de não ser apropriado para registros em situações de grandes movimentos corporais como, por exemplo, durante o exercício físico, tornando restrito seu uso nessas situações (Aubert et al., 2003; Porto et al., 2009).

Alternativamente, foram desenvolvidos os monitores portáteis de frequência cardíaca (FC), denominados cardiofrequencímetros, que são dispositivos que têm sido amplamente empregados por outros profissionais da saúde no registro de intervalos R-R e parecem ser vantajosos em algumas situações cotidianas. O primeiro cardiofrequencímetro foi apresentado em 1983 pela indústria Polar (Polar ElectroÖy, Kempele, Finland) e, inicialmente registrava apenas a FC. Em 1995, foi desenvolvido o cardiofrequencímetro com registros de intervalos R-R para análise da VFC (Laukkanen et al., 1998). Os cardiofrequencímetros são dispositivos de baixo custo, de fácil aprendizado e manuseio. De certa forma também podem ser considerados de pequena complexidade, pois possuem um programa-filtro de batimentos ectópicos e/ou sinais aberrantes, o que facilita seu uso durante atividades físicas além de ser acessível a todos os profissionais da saúde (Kingsley et al., 2005; Gamelin et al., 2006; Vanderlei et al., 2008; Weippert et al., 2010; Wallén et al., 2012).

Alguns fatores como batimentos ectópicos, artefatos, arritmias e dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, marca-passos no caso, geram intervalos R-R inadequados para a análise da VFC uma vez que a FC neste caso não é determinada fisiologicamente pelo nodo sinusal e não reflete a modulação autonômica no sistema cardiovascular (*Task Force*, 1996; Achten et al., 2003).

Os registros de VFC podem ser de longa duração obtidos por meio do ECG de 24 horas (Holter) ou de curta duração (minutos) com registros obtidos tanto por meio do Holter como por cardiofrequencímetros. Os registros de longa duração com Holter têm a vantagem de apresentarem o ECG, discriminando batimentos normais e ectópicos assim como os aberrantes (Stork et al., 2001; Migliaro et al., 2003). Diversos estudos utilizaram esse tipo de registro (24 horas por meio do Holter) para avaliar a VFC em pacientes com IC e encontraram valores prognósticos para morte súbita (Nolan et al., 1998; Fauchier et al., 1999), mortalidade após um ano de seguimento (Ponikowski et al., 1997; Bonaduce et al., 1999) e mortalidade total (Kearney et al., 2002; Bilchick et al., 2002). Porém, o registro da VFC por meio de ECG 24 horas tem desvantagens como índices de VFC globais que impedem a diferenciação de atividades específicas diárias habituais do indivíduo além de ser pouco reprodutível como demonstrado por Van-Hoogenhuyze et al. (1991) em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC.

Por outro lado, os registros de VFC de curta duração (1 a 60 minutos) podem oferecer algumas vantagens como fácil aplicação e aquisição dos intervalos R-R em condições controladas como repouso ou teste de esforço (Tarkiainen et al., 2005; Min et al., 2008). Na literatura, encontramos estudos que utilizaram registros de curta duração com tempos que variaram de 1 minuto (Corrêa et al., 2012; Corrêa et al., 2013), 3 minutos (Radespiel-Troger et al., 2003; Weippert et al., 2010), 5 minutos (Lucreziotti et al., 2000; LaRovere et al., 2003; Gamelin et al., 2006; Nunan et al., 2008; Vanderlei et al., 2008; Porto et al., 2009; Wållen et al., 2012; Shah et al., 2013), 10 minutos (Parrado et al.,

2010; Caruso et al., 2011), 40 minutos. (Ponikowski et al., 1996) e 60 minutos (Jiang et al., 1997; Lucreziotti et al., 2000). Estudos mostram associações entre a redução dos índices da VFC e o aumento da incidência de IC em pacientes hipertensos (Shah et al. 2013) e morte súbita em pacientes com IC (LaRovere et al., 2003), em gravações de 5 minutos. Estudos com indivíduos saudáveis também utilizaram registros de curta duração para avaliar a confiabilidade dos índices da VFC obtidos por meio de cardiofrequencímetros baseados em ECG (Radespiel-Troger et al., 2003; Nunan et al., 2008; Vanderlei et al., 2008; Porto et al., 2009; Weippert et al., 2010; Wálén et al., 2012; Barbosa et al., 2014). Porém, a confiabilidade dos resultados depende de um número mínimo de 256 intervalos R-R para análise de VFC (*Task Force*, 1996). Com essa orientação, observa-se que é necessário um tempo mínimo de 5 minutos para assegurar o registro adequado e que contenha os 256 intervalos R-R.

1.1. Sistema nervoso autônomo e variabilidade da frequência cardíaca

O SNA regula funções viscerais do organismo e é composto por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo que geram estímulos eferentes transmitidos aos diferentes órgãos por meio de duas vias, o sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e o sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP) que agem antagonicamente para preservar o equilíbrio das funções vitais.

O SNAS é formado por cadeias de gânglios paravertebrais e pré-vertebrais conectadas aos órgãos-alvo por fibras nervosas que secretam em

suas terminações os neurotransmissores epinefrina e norepinefrina que, por sua vez, ativam os receptores alfa e beta na membrana celular.

O SNAP tem os pares de nervos cranianos III, VII, IX e X como vias eferentes, sendo que 75% de suas vias correspondem ao nervo vago (X par craniano) e tem como neurotransmissor a acetilcolina que ativa os receptores muscarínicos e nicotínicos presentes na membrana celular (Guyton e Hall, 2006).

O SNAS e o SNAP estão continuamente ativos e o tônus de cada um varia de acordo com as necessidades corporais. Há inervação do SNAS em todo miocárdio e do SNAP no nodo sinusal, atrioventricular e em menor proporção na musculatura atrial e ventricular. A influência do SNA sobre o coração depende diretamente de informações aferentes dos quimiorreceptores, barorreceptores, receptores ventriculares e atriais, sistema vasomotor, modificações do sistema respiratório, sistema renina angiotensina aldosterona e do sistema termorregulador que, por sua vez, resultam em eferências de estimulação ou inibição do SNAS e do SNAP (Fig. 1). Em condições fisiológicas, sinais aferentes dos mecanorreceptores do seio carotídeo e arco aórtico (alta pressão) e do seio cardiopulmonar (baixa pressão) geram os principais sinais inibitórios para o SNAS, por outro lado, os quimiorreceptores arteriais e os metaborreceptores musculares geram os principais estímulos excitatórios (Floras, 1993).

Quando um estímulo estressante ou potencialmente nocivo é identificado, o “estado de luta-fuga”, uma resposta adaptativa do SNA é disparada (efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos) com aumento do débito cardíaco. De

forma antagônica, as eferências do SNAP geram respostas inotrópicas e cronotrópicas negativas sobre o sistema cardiovascular (Van Stee, 1978; Lahiri et al., 2008; Floras, 2009; Triposkiadis et al., 2009).

Figura 1. Desenho esquemático da modulação fisiológica do sistema nervoso autônomo no sistema cardiovascular. Adaptado de Floras, 1993

1.2. Índices da variabilidade da frequência cardíaca

A análise da VFC é realizada a partir da mensuração dos intervalos R-R em milissegundos (ms) utilizando a onda R como referência (Fig. 2). A partir dos intervalos R-R, os índices da VFC podem ser obtidos por meio de métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência (*Task Force*, 1996).

Figura 2. Traçado eletrocardiográfico a partir do qual os intervalos R-R são mensurados

Para análise no domínio do tempo, mede-se cada intervalo R-R durante determinado período e a partir daí com base em métodos estatísticos, calcula-se os índices tradutores das flutuações do SNAS e SNAP sobre o nodo sinusal (Task Force, 1996). Os índices obtidos no domínio do tempo são:

- a) SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos R-R normais em um intervalo de tempo, expresso em ms, correspondendo à modulação do SNAS e do SNAP
- b) rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R consecutivos, expresso em ms, que reflete a modulação do SNAP; e
- c) pNN50: porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms, expresso em porcentagem, representa a modulação do SNAP.

A análise no domínio da frequência decompõe a VFC em componentes oscilatórios separando-os em componentes de alta e baixa frequência por meio

de frequências de ondas e suas respectivas origens fisiológicas (*Task Force*, 1996). Os índices no domínio da frequência são:

- a) Componente de alta frequência (HF) expressa em unidade normatizada (nu) com variação de 0,15 a 0,4 Hz, corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
- b) Componente de baixa frequência (LF) expressa em unidade normatizada (nu) com variação entre 0,04 a 0,15 Hz, correspondendo à ação conjunta do SNAS e SNAP sobre o coração com predominância do SNAS; e
- c) Razão de LF e HF (LF/HF) reflete o balanço simpato-vagal sobre o coração.

1.3. Variabilidade e confiabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis

Estudos que avaliaram indivíduos saudáveis mostraram que uma elevada VFC caracteriza indivíduos com mecanismos autonômicos eficientes (Sandercock et al., 2005; Vanderlei et al., 2009; Nunan et al., 2010). Zulfiqar et al. (2010) avaliaram a VFC em indivíduos saudáveis com faixa etária entre 10 e 99 anos. Esses autores concluíram que o envelhecimento reduz a VFC, sendo a redução da VFC mais acentuada da segunda à quinta década de vida (~64 a 88%) e que, a longevidade saudável depende de uma função autonômica preservada. Em indivíduos saudáveis, outros estudos mostraram a associação entre envelhecimento e redução da VFC, sendo essa redução mais acentuada em mulheres (Stein et al., 1997; Antelmi et al., 2004).

A análise de confiabilidade dos índices da VFC obtidos por meio de cardiofrequencímetros baseados em registros de ECG foi extensivamente investigada em indivíduos saudáveis (Radespiel-Troger et al., 2003; Gamelin et al., 2006; Nunan et al., 2008; Vanderlei et al., 2008; Porto et al., 2009; Weippert et al., 2010; Wálén et al., 2012; Barbosa et al., 2014).

Na Tabela 1, são apresentados estudos que compararam cardiofrequencímetros com o ECGs no estudo da VFC. Na maioria dos estudos, os cardiofrequencímetros mostraram excelente confiabilidade com base em ECGs na obtenção de registros de curta duração (cinco minutos) quando o sujeito em repouso supino para variáveis no domínio do tempo e da frequência (Gamelin et al., 2006; Vanderlei et al., 2008; Barbosa et al., 2014), para variáveis somente no domínio do tempo (Porto et al., 2009) e para variáveis somente no domínio da frequência (Weippert et al., 2010). Nunan et al. (2008) relataram uma excelente concordância entre os resultados de VFC do cardiofrequencímetro e do ECG no domínio do tempo porém não no domínio da frequência. Em sedestação, um estudo observou também uma excelente confiabilidade dos índices da VFC obtidos por meio do cardiofrequencímetro e do ECG em registros de três minutos (Radespiel-Troger et al., 2003). Em relação ao sexo, Wálén et al. (2012) observaram menor concordância nos índices da VFC de mulheres, possivelmente porque o erro absoluto das medidas entre as mulheres foi maior do que entre os homens.

Tabela 1. Confiabilidade dos índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos em registros de curta duração por meio de monitores de frequência cardíaca baseados em eletrocardiograma em indivíduos saudáveis

Autores	N sujeitos Idade (anos)	Registro VFC	Análise estatística	Resultados ECG Média (DP) ou Mediana (IQR)	Resultados Polar Média (DP) ou Mediana (IQR)	ECG e Polar Concordância	Conclusão dos autores sobre concordância
Barbosa et al.	30 homens Média de idade=21 anos	ECG e PolarRS800 5 min - Supino	Correlação Pearson or Spearman	SDNN=58.8 (23.3) rMSSD=48.9 (26.5) LF nu=51.3 (14.2) HFnu=48.7 (14.2) LF/HF=1.35 (1.3)	SDNN=57.1 (23.3) rMSSD=47.4 (24.9) LF nu=50.2 (12.8) HF nu=49.8 (12.8) LF/HF=1.16 (0.7)	SDNN=0.99 rMSSD=0.99 LF nu=0.95 HF nu=0.87 LF/HF=0.91	Para todas as variáveis
Gamelin et al.	18 homens Média de idade=27 anos	ECG e Polar S810i 5 min - Supino	Correlação Pearson or Spearman	SDNN=50.2 (18.8) rMSSD=46.7 (23.0) pNN50=26.2 (21.0) LF nu=44.9 (22.0) HF nu=55.0 (23.0) LF/HF=1.2 (1.2)	SDNN=50.1 (18.8) rMSSD=46.5 (24.0) pNN50=25.9 (21.0) LF nu=45.0 (22.9) HF nu=55.0 (22.9) LF/HF=1.3 (1.2)	SDNN=0.99 rMSSD=0.99 pNN50=0.99 LF nu=0.99 HF nu=0.99 LF/HF=0.99	Para todas as variáveis
Radespiel-Troger et al.	36 sujeitos (22 homens) Média de idade=27 anos	ECG e Polar 3 min - Sentado	Correlação Pearson or Spearman	HR=79 (11) SDNN=95.3 (44.0) rMSSD=58.0 (33.4)	HR=79 (12) SDNN=95.3 (43.0) rMSSD=57.5 (33.0)	HR=0.99 SDNN=0.99 rMSSD=0.99	Para todas as variáveis
Vanderlei et al.	15 homens Média de idade=21 anos	ECG e PolarS810i 5 min - Supino	Intraclass correlation	rMSSD=29.5 (3.3) pNN50=52.8 (4.1) LF nu=60.5 (3.8) HF nu=39.5 (3.8) LF/HF=1.9 (0.3)	rMSSD=29.7 (3.3) pNN50=53.1 (4.2) LF nu=61.7 (3.6) HF nu=8.3 (3.6) LF/HF=1.9 (0.2)	rMSSD=0.99 pNN50=0.99 LF nu=0.97 HF nu=0.97 LF/HF=0.98	Para todas as variáveis
Wållen et al.	341 sujeitos (139 homens) Média de idade=52 anos	ECG e PolarRS800 5 min - Supino	Intraclass correlation	SDNN=39.7 (37.7-41.7) rMSSD=25.1 (23.4-26.9)	SDNN=40.9 (38.8-43.2) rMSSD=25.2(23.6-26.9)	SDNN=0.84 rMSSD=0.93	Com limitações para mulheres
Nunan et al.	33 sujeitos (19 homens) Média de idade=34 anos	ECG ePolarS810i 5 min - Supino	Intraclass correlation (Dados com transformação log)	R-R médio _{log} =979.4 (176.9) SDNN _{log} =4.0 (0.5) rMSSD _{log} =3.7 (0.7) LF nu _{log} =59.0 (17.8) HF nu _{log} =41.0 (17.7) LF/HF _{log} =2.1 (2.1)	R-R médio _{log} =980.6 (178.6) SDNN _{log} =4.1 (0.5) rMSSD _{log} =3.7 (0.6) LF nu _{log} =62.5 (14.5) HF nu _{log} =37.5 (14.5) LF/HF _{log} =2.2 (1.9)	Média R-R=0.99 SDNN=0.87 rMSSD=0.88 LF nu=0.75 HF nu=0.72 LF/HF=0.90	Somente para domínio do tempo e LF/HF
Porto et al.	25 sujeitos (16 homens) Média de idade=26 anos	ECG e PolarS810i 5 min - Supino	Limites de concordância Diferença absoluta	R-R médio=949.0 (141.0) SDNN=61.2 (31.2) rMSSD=60.4 (35.7) pNN50=30.1 (32.3)	R-R médio=951.0 (151.0) SDNN=60.9 (32.7) rMSSD=59.6 (36.5) pNN50=32.3 (20.9)	Média R-R=-6.4 to 2.7 SDNN=-1.7 to 2.3 rMSSD= não apresentada pNN50=-5.5 to 1.1	Para todas as variáveis
Weippert et al.	19 homens Média de idade=24 anos	ECG e PolarS810i 3 min - Supino	Intraclass correlation	LF nu _{log} =0.6 (0.2) HF nu _{log} =0.3 (0.1)	LF nu _{log} =0.7 (0.2) HF nu _{log} =0.3 (0.1)	LF nu=0.95 HF nu=0.98	Para todas as variáveis

1.4. Insuficiência cardíaca e disfunções autonômicas

A IC é uma síndrome clínica em que ocorrem alterações estruturais do coração de diversas etiologias, podendo cursar com disfunção cardíaca sistólica, diastólica ou ambas (McMurray e Pfeffer, 2005).

Nos Estados Unidos, a IC tem uma prevalência de aproximadamente 5 milhões de pessoas e incidência de 650,000 mil novos casos por ano (Yancy et al., 2013). No Brasil estima-se que 6,4 milhões de pessoas tenham IC (Bocchi et al., 2012) o que a torna um problema grave de saúde pública (Rossi-Neto, 2004). Os principais sintomas da IC são intolerância ao esforço e dispneia que são usados para estratificar os pacientes em classes funcionais (Piña et al., 2003; Jessup e Brozena, 2003; Piepoliet al., 2010), de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) (Goldman et al. 1981) e recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Bocchi et al., 2009) em:

NYHA I: o paciente não apresenta dispnéia durante atividades cotidianas,

NYHA II: o paciente relata dispnéia desencadeados por atividades cotidianas,

NYHA III: o paciente relata dispnéia em atividades de menor esforço/intensidade do que as cotidianas; e

NYHA IV: o paciente refere dispnéia mesmo em repouso.

A disfunção autonômica na IC é descrita como uma condição de excitação neuro-humoral generalizada caracterizada pela hiperatividade do SNAS e redução da modulação do SNAP (Hirsch et al., 1987; Floras e Ponikowski, 2015). A hiperativação do SNAS observada na IC é desencadeada pela redução do débito cardíaco somada ao aumento de tensão na parede

ventricular (Rundqvist et al., 1997; Triposkiadis et al., 2009) que, inicialmente, mostra-se benéfica em situações agudas uma vez que aumenta o inotropismo cardíaco (força de contração miocárdica) e consequentemente o débito cardíaco. Porém, a longo prazo, essa adaptação se torna deletéria promovendo remodelamento cardíaco, redução da contratilidade miocárdica consequente fibrose miocárdica, à dessensibilização de receptores β -adrenérgicos, disfunção da homeostasia do cálcio intracelular, arritmias, vasoconstrição periférica e hiperativação de sistemas neuro-humorais (Floras, 2009; Kishi, 2012).

O mecanismo patofisiológico do desequilíbrio (Fig. 3) é atribuído às alterações das influências inibitórias e excitatórias sobre os neurônios vasomotores cerebrais. Com a redução da contratilidade miocárdica e consequente disfunção sistólica progressiva, as aferências inibitórias sobre o SNAS reduzem (barorreceptores arteriais, mecanorreceptores ventriculares e pulmonares). Antagonicamente, os quimiorreceptores arteriais e os metaborreceptores musculares são hiperativados aumentando as aferências excitatórias sobre o SNAS. Desta forma, mecanismos excitatórios centrais são ativados, aumentando as eferências de secreção de norepinefrina e epinefrina causando um desequilíbrio caracterizado por hiperativação do SNAS e atenuação da modulação do SNAP (Binkley et al., 1991; Meredith et al., 1993; Triposkiadis et al., 2009; Kishi, 2012).

Figura 3. Desenho esquemático de alterações da modulação do sistema nervoso autônomo na insuficiência cardíaca. Adaptado de Floras, 1993

A VFC em pacientes com IC tem sido extensivamente investigada tanto por meio de registros de longa duração (Fauchier et al., 1997; Ponikowski et al., 1997; Nolan et al., 1998; Bonaduce et al., 1999; Kearney et al., 2002; Bilchick et al., 2002) quanto por registros de curta duração (Tsuji et al., 1996; Jiang et al., 1997; Lucreziotti et al., 2000; LaRovere et al., 2003; Shah et al., 2013) e a redução da VFC é indicada como fator preditivo independente de eventos cardíacos e mortalidade.

1.5. Teste da caminhada de seis minutos e variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca

O teste da caminhada de seis minutos (TC6M) é um método simples, de fácil aplicação e de baixo custo (ATS Statement, 2002) para avaliar a capacidade funcional (Lipkin et al., 1986; Enright et al., 2003) e obter estratificação prognóstica na IC (Bittner et al., 1993; Cahalin et al., 1996; Roul et al., 1998, Ingle et al., 2014). Porém, alerta-se para o aspecto do efeito aprendido no TC6M que tem sido observado em diversos estudos que mostraram que a distância percorrida tende a aumentar com a repetição do teste (Hamilton et al., 2000, Kervio et al., 2003; Wu et al., 2003; Ingle et al., 2005).

Em indivíduos saudáveis, o TC6M pode ser um teste submáximo (Kervio et al., 2003; Corrêa et al., 2013), entretanto, em pacientes com IC, o TC6M pode ser máximo dependendo do grau de limitação funcional do paciente (Piña et al., 2003; Jenh et al., 2009). Outros estudos demonstraram o valor preditivo da distância percorrida abaixo de 300 m no TC6M para eventos cardíacos e mortalidade em pacientes com IC NYHA II, III e IV (Bittner et al., 1993; Cahalin et al., 1996; Roul et al., 1998; Rostagno et al., 2003).

Para o estudo da VFC, o TC6M tem sido pouco explorado. Corrêa et al. (2013) utilizaram o TC6M teste submáximo em indivíduos saudáveis para avaliar as respostas da VFC e concluíram que o TC6M é um teste simples que pode ser usado para avaliar as respostas autonômicas ao exercício físico. Do nosso conhecimento, o nosso estudo é o primeiro em pacientes com IC a

avaliar a reprodutibilidade de índices da VFC analisados por meio de gravações curtas utilizando ECG e cardiofrequencímetro assim como a confiabilidade das medidas da VFC obtidas por meio de cardiofrequencímetro baseadas em medidas de um Holter. A boa reprodutibilidade de resultados e a confiabilidade entre instrumentos são aspectos metodológicos essenciais em pesquisa clínica.

Nós hipotetizamos que os dois dispositivos, Holter e cardiofrequencímetro, têm resultados reprodutíveis de índices da VFC em pacientes com IC no repouso e na recuperação do TC6M. Adicionalmente, nós hipotetizamos que o Holter pode ser substituído com confiança pelo cardiofrequencímetro na obtenção de índices da VFC em registros de curta duração no repouso, durante o TC6M e na fase de recuperação do TC6M em pacientes com IC.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- a) Avaliar a reprodutibilidade dos índices de VFC nas fases de repouso e de recuperação de dois TC6M consecutivos por meio de um cardiofrequencímetro e de um Holter, e
- b) Avaliar a concordância e confiabilidade dos índices de VFC obtidos pelo cardiofrequencímetro PolarS810i com base nos índices de VFC obtidos pelo Holter em pacientes com IC nas fases de repouso, durante o TC6M e na fase de recuperação do TC6M.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo protocolo número 232/12 (Anexo A) e registrado no ClinicalTrials.gov (IDNCT02263482) como parte de um ensaio clínico.

3.1. Sujeitos do estudo

A seleção dos pacientes foi realizada a partir de uma lista de espera para ingresso na reabilitação cardíaca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia entre dezembro de 2013 a julho de 2014. Foram avaliados pacientes com IC NYHA classe funcional II com idade ≥ 18 anos e inferior a 65 anos de ambos os gêneros que aceitaram participar do estudo após concordância com o termo de consentimento livre-esclarecido (Anexo B).

Os critérios de inclusão foram: (a) pacientes com sintomas de IC de acordo com os critérios de Framingham (McKee et al., 1971), (b) tratamento medicamentoso otimizado e, (c) ritmo sinusal. Os critérios de exclusão foram: (a) IC aguda, (b) IC descompensada, (c) presença $\geq 5\%$ de artefatos não registro ECG, (d) uso de marcapasso, (e) tabagista atual ou tempo de cessação do tabagismo < 24 meses e, (f) limitações cognitivas, neurológicas ou ortopédicas que afetassem a performance no TC6M.

3.2. Protocolo de estudo

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram avaliados entre 8 e 11 horas em ambiente com temperatura ($\sim 24^{\circ}\text{C}$) e umidade relativa do ar controladas ($\sim 55\text{-}60\%$) em uma única ocasião. Todos os pacientes foram instruídos a: (a) alimentar-se até 2 horas antes da avaliação, (b) tomar suas medicações habituais, (c) abster-se de álcool, alimentos e bebidas com cafeína (café, chá, refrigerante) e (d) não realizar exercícios físicos nas 24 horas precedentes ao protocolo do estudo.

A avaliação foi constituída de anamnese clínica por meio de questionários, exame físico e execução do TC6M.

3.3. Questionários

3.3.1. Questionário de saúde geral

Foram obtidas informações sobre o histórico de saúde, antecedentes pessoais e familiares, histórico de tabagismo, medicações em uso e aspectos socioeconômicos (Anexo C).

O valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi pesquisado no prontuário médico do paciente disponibilizado pelo serviço de registro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A hipertensão foi definida de acordo com a Associação Americana de Cardiologia (Chobanian et al., 2003) e o diabetes de acordo com diretrizes da Associação Americana de Diabetes

(American Diabetes Association, 2015).

3.3.2. Questionário Internacional de Atividade Física

O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAq) foi criado em 1998 dentro da Organização Mundial de Saúde em Genebra e foi aplicado para estimar a atividade física semanal do indivíduo e classificá-lo em muito ativo, ativo, irregularmente ativo ou sedentário (Anexo D). É um instrumento que permite estimar o dispêndio energético de atividades físicas relacionadas ao trabalho, transporte, tarefas domésticas e lazer realizadas por, pelo menos, 10 minutos contínuos com intensidade moderada e vigorosa durante uma semana normal/habitual. O IPAq foi validado para a população brasileira por Matsudo et al. (2001) e em outras populações por Craig et al. (2003).

3.4. Exame físico e instalação dos equipamentos

Foram mensurados a altura e o peso dos pacientes para cálculo do índice de massa corpórea (IMC). A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram mensuradas por meio de um monitor eletrônico de pressão arterial (modelo HEM-7200, Homron Healthcare Inc., Illinois, USA) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) por meio de um oxímetro de pulso (2.500 Pulse Oximeter, Nonin Medical Inc., MN, USA). Os resultados de FC foram obtidos por meio do PolarS810i, conforme descrição que segue.

3.4.1. Registros dos intervalos R-R e análise da variabilidade da frequência cardíaca utilizando simultaneamente o Holter e o PolarS810i

Para otimizar a qualidade dos registros simultâneos de intervalos R-R com o Holter e o PolarS810i, os pacientes foram preparados (tricotomia em pacientes do sexo masculino e higienização da pele com álcool 70% em ambos gêneros) para que os dois dispositivos fossem instalados no tórax do paciente (Fig. 4). A cinta ajustável do PolarS810i foi colocada na altura do quarto espaço intercostal e o relógio receptor no pulso esquerdo do paciente de acordo com instruções do fabricante. Os quatro eletrodos do ECG de 3 canais, nomeado Holter (CardioLigth, Cardios Inc., São Paulo, Brasil) foram acoplados ao tórax de acordo com as recomendações do fabricante: um no manúbrio do esterno, um no processo xifoide, um no quinto espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda e um no quinto espaço intercostal na linha axilar esquerda) e o gravador foi colocado na cintura do paciente por meio de um cinto.

Figura 4. Instalação dos equipamentos no tórax do paciente de acordo com a recomendação dos fabricantes: (A) realização de tricotomia, (B) instalação do Holter e (C) instalação do PolarS810i

Após instalação dos equipamentos, o paciente foi conduzido a uma maca e foi instruído a não conversar, não se mexer excessivamente e permanecer acordado.

O registro por meio do Holter foi realizado a uma frequência amostral de 800Hz com resolução temporal de 1 ms. O registro por meio do PolarS810i foi realizado em uma frequência amostral de 1.000 Hz com resolução temporal de um ms. Os dois dispositivos foram disparados sendo que o registro do Holter foi iniciado um minuto antes do PolarS810i para minimizar erros por dessincronia dos registros. Este minuto inicial do Holter foi excluído da análise dos dados.

O protocolo utilizado para registrar os intervalos R-R pelos dois dispositivos foi composto de três fases do TC6M: (a) 25 minutos de repouso supino, (b) seis minutos durante o TC6M, e (c) 25 minutos de recuperação em repouso supino.

Figura 5. Protocolo utilizado para realizar o registro simultâneo da variabilidade da frequência cardíaca por meio do Holter e do PolarS810i: (A) 25 minutos de repouso supino, (B) durante o teste da caminhada de seis minutos e (C) 25 minutos de recuperação em repouso supino

Após a realização do protocolo, o registro obtido por meio do Holter foi armazenado em um computador e posteriormente analisado por dois médicos (A.M.F.T e H.G.P.F) com desconhecimento das condições dos pacientes.

O método utilizado para análise da VFC foi o sistema *roll-over* que é uma ferramenta de um software (CardioSmart S550, Cardios Inc., São Paulo, Brasil) (Fig. 6) que realiza a análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência minuto a minuto permitindo uma análise de pequenas séries de tempo selecionadas. As gravações do Holter foram inicialmente submetidas a um filtro automático do software que excluiu artefatos e batimentos ectópicos e os substituiu por um intervalo R-R calculado pela média dos intervalos R-R, prévio e posterior ao intervalo excluído. Em seguida o analisador realizou uma inspeção visual no registro e excluiu batimentos ectópicos e artefatos remanescentes para então analisar a VFC.

Figura 6. Software CardioSmart S550 utilizado para analisar a variabilidade da frequência cardíaca por meio do Holter: (A) Filtragem do registro eletrocardiográfico para remoção de artefatos e batimentos ectópicos, e (B) Análise da variabilidade da frequência cardíaca no sistema *roll-over*

O registro do PolarS810i foi armazenado em um computador, editado e

analisado por um médico (G.F.P) e uma fisioterapeuta (L.M.B) com desconhecimento das condições dos pacientes por meio do *Software Polar ProTrainer 5* (Polar Ind., Kempele, Finland). Esse software apresenta o registro de intervalos R-R plotados em função do tempo em um tacograma. Esse tacograma foi submetido ao filtro padrão do software que identifica e remove batimentos ectópicos e artefatos e substitui o intervalo R-R removido por meio de uma interpolação da média do intervalo anterior e do intervalo posterior ao intervalo removido (Fig. 7). O poder do filtro escolhido foi modo *very high* com zona de proteção mínima de seis bpm. Após submeter o registro ao filtro automático no modo *very high*, foi realizada uma inspeção visual para identificar e retirar possíveis batimentos ectópicos, aberrantes e/ou artefatos remanescentes por meio de uma padronização adotada. As oscilações abruptas de duração menor ou igual a dois segundos que não coincidiram com a FC do paciente (Storck et al., 2001; Godoy et al., 2005; Thuraishingham, 2006) foram excluídas do registro com a ferramenta “deletar seleção”. Essa padronização foi necessária visto que o software não apresenta nenhum traçado de ECG. Após essa edição, a série temporal selecionada foi exportada para um programa (*Kubios HRV Analysis software 2.1*, Biomedical Signal Analysis Group, Kuopio, Finland) para análise dos índices da VFC.

Para análise dos índices da VFC foram selecionadas séries temporais de curta duração (cinco minutos) de cada uma das três fases do TC6M (repouso, TC6M e recuperação). Em cada registro de curta duração, foram assegurados 256 intervalos R-R de maior estabilidade segundo as recomendações da *Task Force* da *European Society of Cardiology* e da *North American Society of*

Pacing and Electrophysiology (1996).

Figura 7. *Software Polar ProTrainer 5* utilizado para armazenar e filtrar o registro obtido por meio do PolarS810i e *Software Kubios HRV Analysis* utilizado para analisar a variabilidade da frequência cardíaca: (A) Tacograma com apresentação de intervalos R-R em função do tempo e (B) Análise da variabilidade da frequência cardíaca por meio do programa *Kubios HRV Analysis*

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo foram analisadas as seguintes variáveis: SDNN, rMSSD e pNN50. No domínio da frequência, a análise espectral foi realizada por meio do algoritmo *Fast Fourier Transform* e foram analisadas as seguintes variáveis: LF nu, HF nu e a razão LF/HF.

A reprodutibilidade dos índices da VFC foi analisada nas fases de repouso e recuperação do TC6M usando ambos dispositivos, Holter e PolarS810i. Para avaliar a confiabilidade das medidas do PolarS810i baseado nas medidas do Holter nós utilizamos gravações simultâneas dos dois dispositivos registradas nas fases de repouso, durante a caminhada e na recuperação do segundo TC6M. (Fig. 8).

Figura 8. Desenho esquemático do protocolo do estudo composto de dois testes da caminhada de seis minutos consecutivos para analisar a reprodutibilidade das medidas da variabilidade da frequência cardíaca com dois dispositivos Holter e PolarS810i em repouso e na fase de recuperação e para analisar a confiabilidade das medidas do PolarS810i baseado nas medidas do Holter em três fases do segundo teste da caminhada de seis minutos: repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e na fase de recuperação

3.4.2. Teste de caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado segundo recomendações da *American Thoracic Society* (2002). Os pacientes foram orientados a caminhar num corredor de 30 metros, no maior ritmo tolerado (Fig. 9) e poderiam parar para descansar se sentissem necessidade e deveriam retomar a caminhada tão logo se sentissem aptos para isso. Utilizamos estímulo verbal com frases padronizadas a cada trinta segundos, como “você está indo bem, mantenha este ritmo” e “dê o máximo de si”.

A FC e a SpO₂ foram aferidas no repouso, a cada dois minutos durante o TC6M, imediatamente ao final do TC6M e após dois minutos de recuperação. A PAS e a PAD foram aferidas no repouso, imediatamente ao final do TC6M e após dois minutos de recuperação. A dispneia e fadiga de MMII foram avaliadas por meio da escala subjetiva de esforço de Borg (Borg, 1974) em repouso, imediatamente ao final do TC6M e após dois minutos de recuperação.

Os critérios para interrupção do TC6M foram: angina, dispneia importante, fadiga de membros inferiores (MMII), tontura, sudorese profusa e palidez.

Figura 9. Teste da caminhada de seis minutos em corredor de 30 metros com marcações a cada um metro: (A) saída do paciente após disparo de iniciar, (B) acompanhamento do paciente pelo fisioterapeuta com estímulos verbas, e (C) após seis minutos do término do teste da caminhada de seis minutos

3.5. Análise Estatística

A análise estatística foi conduzida por meio do *Software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 19.0, SPSS Inc., IL, USA). Os dados com distribuição normal foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) e os dados com distribuição não normal como mediana e quartis 25% – 75%.

O tamanho amostral desse estudo foi estimado em $n=50$ sujeitos. O cálculo foi realizado utilizando-se a variável intervalo R-R (valor médio $\pm$ DP), poder de 80% para o estudo e nível de diferença aceitável de 5% para identificar uma diferença entre as médias dos intervalos R-R do Holter e do PolarS810i e tendo uma correlação entre as medidas de 0,50. Considerando a possibilidade de perdas, acrescentamos 30% para o recrutamento.

A análise da reprodutibilidade dos índices da VFC (intervalos R-R, SDNN, rMSSD, pNN50, LF nu, HF nu e razão LF/HF) e da distância percorrida nos dois TC6M com o Holter e com o PolarS810i foi realizada por meio do *T test* ou do *Wilcoxon Signed-Rank Test* quando apropriado.

A confiabilidade dos índices de VFC obtidos por meio dos registros do PolarS810i baseado nos registros do Holter nas 3 fases do TC6M (em repouso, durante o TC6M e na fase de recuperação) foi estimada utilizando-se o Coeficiente de Correlação e de Concordância (CCC) (Lin, 1989) com 95% de intervalo de confiança (95% IC) e gráficos de *Bland-Altman* (Bland e Altman, 1986). As diferenças absolutas entre as medidas do Holter e do PolarS810i para cada índice da VFC foram avaliadas em relação aos valores médios destas variáveis por meio de Modelo de Regressão Linear.

A variáveis do TC6M como FC, SpO2, PAS, PAD e sintomas de dispneia e cansaço em MMII foram comparadas nas fases de repouso, pico do exercício (6º minuto do TC6M) e de recuperação por meio de Análise de Variância (ANOVA) ou *Kruskal-Wallis Test* quando apropriado.

A diferença foi considerada estatisticamente significativa com $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da população

A partir de uma lista de pacientes elegíveis, 64 pacientes foram abordados para o estudo por meio de contato telefônico (Fig. 10). Sete pacientes não aceitaram participar do estudo e 3 pacientes foram excluídos por arritmias incontroladas.

Cinquenta e quatro pacientes foram avaliados, destes, 3 pacientes foram excluídos devido a presença de artefatos no registro ECG $\geq 5\%$ e 1 paciente foi excluído por apresentar IC descompensada no momento da avaliação. Portanto, 50 pacientes concluíram o estudo.

Figura 10. Diagrama esquemático de elegibilidade, de recrutamento e de exclusão de pacientes do estudo de acordo com o CONSORT

As características clínicas e demográficas mostram que a maioria dos pacientes foram do sexo masculino, velhos, hipertensivos, sedentários e como a principal etiologia da IC a miocardiopatia isquêmica (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas e demográficas de 50 pacientes com IC, NYHA II apresentadas como valores médios ($\pm$ DP) ou valores absolutos (proporção) quando apropriado

	Pacientes com IC n = 50
Idade , anos	59 (6,2)
IMC , kg/m ²	24,6 (5,2)
Masculino , n (%)	39 (78)
FEVE , %	35,4 (7,8)
Etiologia , n (%)	
Isquêmico	38 (76)
Não isquêmico	12 (24)
Outras morbidades , n (%)	
Hipertensão	50 (100)
Diabetes	21 (42)
Infarto do miocárdio	38 (76)
Medicações , n (%)	
Antiarrítmico	9 (18)
Anticoagulante	8 (16)
Inibitor de ECA	31 (62)
Antiplaquetário	45 (90)
Betabloqueador	49 (98)
Digitálicos	13 (26)
Diureticos	49 (98)
Antidepressivos	27 (54)
Arritmias > 10/hora , n (%)	
Batimentos atriais prematuros	9 (18)
Batimentos ventriculares prematuros	19 (38)
Tabagismo	
Tempo de cessação, anos	11 (6)
Anos-maço	22,8 (14,7)
Nível de atividade física , n pacientes (%)	
Sedentário	38 (76)
Ativo	12 (24)

Abreviaturas: IC, insuficiência cardíaca; n, número de pacientes; IMC, índice de massa corpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECA, enzima conversora de angiotensina

A distância percorrida no TC6M foi maior no segundo teste comparado ao primeiro TC6M (489,2±64,7 m vs 474,1±65,8 m, $p < 0,001$). Na Tabela 3 estão as variáveis mensuradas durante o segundo TC6M nas três fases. Observa-se que os pacientes apresentaram aumento significativo de PAS, PAD, FC e sintomas no pico do exercício e aos dois minutos da fase de recuperação.

Tabela 3. Variáveis do teste da caminhada de seis minutos mensuradas nas três fases: repouso, no pico do exercício (6º minuto do teste da caminhada de seis minutos) e aos dois minutos da recuperação

	Repouso	6-min	Recuperação	Valor-p
PAS , mmHg	125 (18)	143 (25)*	138 (22)*	< 0,001
PAD , mmHg	73 (9)	86 (8)*	77 (11)*†	<0,001
FC , bpm	61 (8)	92 (17)*	71 (12)*†	< 0,001
SpO₂ , %	96 (2)	95 (3)	97 (2)†	0,003
Dispneia	0 (0)	3 (4)*	1 (1.3)*†	< 0,001
Fadiga	0 (0)	5 (8)*	1 (1)*†	<0,001

Abreviaturas: TC6M, teste da caminhada dos seis minutos; 6-min, 6º minuto do TC6M; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca, SPO₂, saturação periférica de oxigênio;

* vs repouso; † vs 6-min

Inicialmente avaliamos a reprodutibilidade dos intervalos R-R em ambos dispositivos isoladamente. Valores similares foram encontrados durante as fases de repouso e de recuperação do TC6M utilizando o Holter ($p=0,938$ e $p=0,714$, respectivamente) e o PolarS810i ($p=0,919$ e $p=0,745$, respectivamente). Os índices da VFC utilizando ambos dispositivos também mostraram valores similares nas fases de repouso e recuperação (Tabela 4). Para o índice rMSSD, uma pequena diferença significativa entre os dois TC6M foi encontrada na fase de recuperação em ambos dispositivos isoladamente.

Tabela 4. Reprodutibilidade da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter e PolarS810i em repouso e durante a recuperação do teste da caminhada de seis minutos. Dados são apresentado em valores médios ($\pm$ DP)

	Repouso			Recuperação			
	TC6M 1	TC6M 2	1x2 Valor-p	TC6M 1	TC6M 2	1x2 Valor-p	
Holter							A b r e v i a t u r a s :
SDNN, ms	29,9 (11,9)	29,3 (11,5)	0,591	29,7 (9,8)	31,0 (11,3)	0,306	
rMSSD, ms	16,8 (6,0)	17,2 (6,1)	0,352	15,9 (5,8)	17,3 (6,0)	0,020	
pNN50, %	1,3 (1,8)	1,4 (1,8)	0,394	1,1 (1,6)	1,1 (1,3)	0,766	
LF, nu	73,4 (12,0)	72,2 (12,6)	0,696	72,0 (11,8)	70,5 (15,3)	0,904	
HF, nu	28,9 (12,0)	27,3 (11,2)	0,540	28,5 (12,5)	28,1 (11,9)	0,915	
LF/HF	3,4 (2,3)	3,6 (2,4)	0,697	3,3 (2,0)	3,6 (3,2)	0,569	T C 6 M , t e s t e d a
PolarS810i							
SDNN, ms	28,4 (11,8)	27,4 (11,1)	0,505	28,0 (9,7)	29,4 (11,0)	0,295	
rMSSD, ms	15,2 (5,5)	15,8 (5,9)	0,338	14,3 (5,6)	15,7 (5,8)	0,025	
pNN50, %	1,0 (1,6)	1,0 (1,6)	0,871	0,7 (1,4)	0,8 (1,2)	0,715	
LF, nu	72,2 (12,6)	73,1 (13,0)	0,337	71,7 (12,0)	72,0 (14,1)	0,412	
HF, nu	28,7 (11,9)	27,2 (10,7)	0,429	28,0 (11,8)	27,8 (12,1)	0,866	
LF/HF	3,5 (2,8)	3,6 (2,3)	0,418	3,3 (2,0)	3,8 (3,5)	0,601	

caminhada de seis minutos; SDNN, desvio padrão da média de todos os intervalos R-R normais em um intervalo de tempo; rMSSD, raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R consecutivos; pNN50, porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; LF nu, componente de baixa frequência em unidade normatizada; HF nu, componente de alta frequência em unidade normatizada; LF/HF, razão entre componente de baixa frequência sobre componente de alta frequência

Figura 11. *Bland-Altman Plots* para análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante o repouso do teste da caminhada de seis minutos

Figura 12. *Bland-Altman Plots* na análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante o teste da caminhada de seis minutos

Figura 13. *Bland-Altman Plots* na análise da concordância dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre Holter e PolarS810i durante a fase de recuperação do teste da caminhada de seis minutos

Os gráficos de *Bland-Altman* para análise da concordância dos índices da VFC entre Holter e PolarS810i foram avaliados em repouso (Fig. 11), durante o TC6M (Fig. 12) e durante a recuperação (Fig. 13), mostrando a diferença média das medidas entre os dois dispositivos (linha central) e o intervalo de confiança (linhas pontilhadas).

Durante o TC6M e a recuperação, o CCC entre os valores do Holter e PolarS810i mostraram boa a excelente confiabilidade para maioria dos índices da VFC (Tabela 5).

Tabela 5. Coeficiente de Correlação e Concordância [95% IC] dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre o Holter e o PolarS810i em repouso, durante o teste da caminhada de seis minutos e durante a recuperação

	Repouso	TC6M	Recuperação
R-R, ms	0.99 [0.98-0.99]	0.99 [0.97-0.99]	0.99 [0.98-0.99]
SDNN, ms	0.97 [0.96-0.98]	0.95 [0.92-0.97]	0.97 [0.95-0.98]
rMSSD, ms	0.96 [0.94-0.97]	0.93 [0.89-0.95]	0.94 [0.90-0.96]
pNN50, %	0.91 [0.85-0.94]	0.86 [0.79-0.91]	0.86 [0.78-0.92]
LF nu	0.97 [0.95-0.98]	0.96 [0.94-0.98]	0.94 [0.90-0.96]
HF nu	0.97 [0.94-0.98]	0.98 [0.96-0.99]	0.97 [0.94-0.98]
LF/HF	0.95 [0.91-0.97]	0.95 [0.92-0.97]	0.98 [0.96-0.99]

Abreviaturas: TC6M, teste da caminhada dos seis minutos; R-R, média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos sinusais consecutivos; SDNN, desvio padrão da média dos intervalos R-R consecutivos; rMSSD, raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R sucessivos; pNN50, porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 milissegundos; LF nu, componente de baixa frequência em unidade normalizada; HF nu, componente de alta frequência em unidade normalizada; LF/HF, razão entre componente de baixa frequência sobre componente de alta frequência

As diferenças absolutas entre o Holter e o PolarS810i para cada variável dependente da VFC foram avaliadas em relação aos valores médios dessas variáveis como variáveis independentes utilizando modelos de regressão linear

(Tabela 6).

Tabela 6. Modelo de regressão linear para viés de proporcionalidade em diferenças absolutas e valores médios (a-) entre Holter e Polar810i

	Constante	β	95% IC	Valor de p	A b r e v i a t u r a s :
a-SDNN	0.086	-0.034	-0.095; 0.026	0.262	
a-rMSSD	-1.516	0.047	-0.021; 0.115	0.171	
a-pNN50	-0.252	-0.065	-0.171; 0.041	0.224	
a-LF	1.898	-0.019	-0.083; 0.046	0.558	
a-HF	1.142	-0.051	-0.125; 0.022	0.168	
a-LF/HF	0.281	-0.079	-0.169; 0.012	0.086	

SDNN, desvio padrão da média de todos os intervalos R-R normais em um intervalo de tempo; rMSSD, raiz quadrada da média das diferenças de intervalos R-R consecutivos; pNN50, porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50 ms; LF nu, componente de baixa frequência em unidade normalizada; HF nu, componente de alta frequência em unidade normalizada; LF/HF, razão entre componente de baixa frequência sobre componente de alta frequência.

Todos os modelos mostraram não ser estatisticamente significativos, removendo a possibilidade de quaisquer vieses de proporcionalidade, confirmando portanto que, o PolarS810i apresentou um bom desempenho na avaliação dos índices da VFC baseado nos índices do Holter em diferentes taxas de variação das variáveis.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que investigou dois aspectos metodológicos da análise da VFC em pacientes com IC: (a) a reprodutibilidade da análise de VFC em registros de curta duração obtidos por meio do Holter e do Polar S810i, isoladamente, no repouso e na recuperação do TC6M e, (b) a confiabilidade dos índices da VFC obtidos por meio do PolarS810i baseado em registros simultâneos do Holter em três condições do TC6M, em repouso supino, durante o TC6M e durante a recuperação em supino. Nós registramos com sucesso o número mínimo de 256 intervalos R-R, conforme recomendado pela *Task Force da European Society of Cardiology* e da *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996) em cada série de tempo para analisar a VFC em todas as fases do TC6M, utilizando o Holter e o PolarS810i. Mostramos no presente estudo que os índices da VFC obtidos por meio de registros de curta duração (cinco minutos) em repouso são estáveis e reprodutíveis com o uso do Holter e do PolarS810i, porque como esperado e encontrado na literatura, a captação de sinais estacionários em condições estáveis facilita a análise da VFC (Stein et al., 1995; Storck et al., 2001; Anastasiou-Nana et al., 2001; Pumprla et al., 2002). Porém, observamos que na fase de recuperação, o rMSSD não foi reprodutível com ambos dispositivos, PolarS810i e Holter. E importantemente, mostramos também que há uma confiabilidade robusta nas mensurações de intervalos R-R e índices de VFC obtidas por meio do PolarS810 com base nas mensurações obtidas com o

Holter.

Para iniciar a discussão dos nossos resultados mostraremos alguns aspectos do TC6M. O TC6M é um método simples, de fácil aplicabilidade e de baixo custo (ATS Statement, 2014) que tem sido amplamente utilizado para avaliar a capacidade funcional em diversas condições com implicações clínicas (Guyatt et al., 1985; Roul et al., 1998, Curtis et al., 2004, Corrêa et al., 2012; Ingle et al., 2014). Nesse sentido, Bittner et al. (1993) realizaram um estudo com 898 pacientes com IC NYHA II-III com seguimento de 242 dias e observaram que a distância percorrida no TC6M < 300 metros foi fator preditor independente de mortalidade (OR=1,50 e IC 95%). Outros estudos mostraram que a distância percorrida no TC6M é uma boa ferramenta para medir a tolerância ao exercício, estimar a capacidade funcional, prever a morbidade e a mortalidade em pacientes com IC (Cahalin et al., 1996; Meyer et al., 1997; Rostagno et al., 2003). No presente estudo, todos os pacientes com IC NYHA II foram submetidos a dois TC6M consecutivos e com 60 minutos de intervalo sem a ocorrência de eventos adversos, e caminharam uma distância maior no segundo TC6M (~ 15 metros) em relação ao primeiro teste. Estudos mostram que incrementos no reteste podem ser atribuídas à variabilidade entre teste-reteste relacionada com a motivação do paciente, tolerância ao exercício, fadiga e efeito aprendido (Hamilton et al., 2000; Wu et al., 2003; Kervio et al., 2003; Hernandez et al., 2011). O efeito aprendido em teste-reteste com o TC6M tem sido descrito em diversos estudos. A distância percorrida tende a aumentar com a repetição do TC6M e a magnitude do efeito aprendido na distância percorrida tem sido relatada em torno de 6 a 11% em indivíduos

saudáveis (Kervio et al., 2003; Wu et al., 2003) e de 3% a 33% em pacientes com IC crônica (Guyatt et al., 1985; Hamilton et al., 2000; Ingle et al., 2005). No nosso estudo, observamos um incremento de 3% na distância percorrida no segundo TC6M. Nossos resultados são similares a estudos de Ingle et al. (2005) que observaram um incremento de 3% na distância percorrida em pacientes com NYHA II-III. Hamilton et al. (2000) observaram 6% de aumento na distância percorrida no reteste em pacientes com IC NYHA I-III, sendo significativamente menor nas mulheres mais velhas (~ 64 metros) em relação aos homens.

Em relação aos índices de VFC por meio de registros de curta duração em adultos saudáveis, Nunan et al. (2010) realizaram uma revisão sistemática da literatura para investigar os valores de normalidade, visto que ainda não há consenso nesse aspecto (*Task Force*, 1996). Os autores observaram os seguintes valores no domínio do tempo: SDNN ~50 ms e rMSSD ~42 ms e no domínio da frequência: LF ~52 nu, HF nu ~40 e LF/HF ~2,8.

Diversos estudos têm demonstrado uma disfunção autonômica caracterizada pela hiperativação simpática e redução da modulação do SNAP em indivíduos com hipertensão e, particularmente em indivíduos com IC, o que resulta em redução da VFC e suas implicações. Com registros de curta duração, identificamos diversos estudos (Tabela 7). Shah et al. (2013) avaliaram a VFC por meio de ECG em 4.652 indivíduos hipertensos e observaram uma associação independente entre a redução da VFC e o aumento na incidência de IC em um seguimento de 7,6 anos. Os indivíduos que apresentaram valores de rMSSD abaixo de 16 ms tiveram um risco relativo

para incidência de IC de 2,4 e os indivíduos que apresentaram valores de SDNN inferiores a 14,6 ms tiveram um risco relativo de 1,9 para incidência de IC. O $SDNN \leq 53,4$ ms, obtido com registros de 60 minutos por meio de ECG, mostrou associação com período curto de sobrevida livre de evento cardíaco (17 meses) em um estudo com 26 pacientes com IC (Jiang et al., 1997). Em outro estudo, LaRovere et al. (2003) examinaram a VFC em 442 pacientes com IC NYHA II-III e relataram que um $LF\ power \leq 13\ ms^2$ tem uma razão de chance (OR)=3,7 para morte súbita em seguimento de três anos. Por outro lado, Lucreziotti et al. (2000) observaram que uma razão de $LF/HF \leq 0,70$ é fator protetor para eventos cardíacos em pacientes com IC, entre eles internação por descompensação da IC, transplante cardíaco e morte.

Porém, na literatura ainda há controvérsias sobre a validade da análise de variáveis no domínio do tempo em registros de curta duração porque pequenos períodos de observação só permitem avaliar a atividade do SNAP, deixando de lado a avaliação da atividade do SNAS e outras influências diurnas (Malik et al., 1990). Particularmente, o SDNN é um índice que representa as atividades do SNAS e do SNAP, sem distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento da modulação simpática ou à redução da atividade vagal (Niskanen et al., 2004; Novais et al., 2004). Por outro lado, estudos mostram que o rMSSD e o pNN50, variáveis do domínio do tempo que representam a atividade do SNAP, podem ser analisadas em curto período de registro porque sua análise é realizada a partir de intervalos R-R adjacentes (Rassi Jr, 2000; Ribeiro et al., 2005). No nosso estudo, observamos que a redução da VFC em pacientes com IC foi padrão comum no

TC6M. Similarmente, pacientes com IC no exercício ou sob outras intervenções, estudos de atividades físicas *versus* repouso mostram respostas reduzidas de VFC com registros de curta duração por meio de cardiofrequencímetro (Caruso et al., 2011) e implementadas com o uso, por exemplo, de CPAP que aumentou em 13% o SDNN em comparação com a respiração espontânea. Essa resposta provavelmente foi associada com melhora da oxigenação periférica (Reis et al., 2010).

A reprodutibilidade dos índices da VFC obtidos por meio de registros de curta duração por meio de um cardiofrequencímetro em dois TC6M consecutivos foi investigada por Corrêa et al. (2012) em 38 sujeitos obesos (15 homens) com idade média de 65 anos. Os participantes do estudo apresentaram desempenho similar na distância percorrida nos dois TC6M com uma diferença média de 2%. Para o registro da VFC, os pesquisadores utilizaram registros de um minuto em repouso sedestação e registros dos dois últimos minutos do TC6M (5º e 6º minuto do TC6M) e observaram que os intervalos R-R foram reprodutíveis no domínio do tempo com análise do rMSSD e da variabilidade instantânea não linear dos intervalos R-R no Gráfico Poincaré (SD1). Corrêa et al. concluíram que o rMSSD e o SD1 podem ser utilizados para quantificar os efeitos de intervenções terapêuticas na modulação autonômica da FC, particularmente durante o exercício onde os sinais são não estacionários. Em nosso estudo, os índices da VFC foram reprodutíveis com o Holter e com o PolarS810i, isoladamente em pacientes com IC, durante o repouso e durante a recuperação com exceção de uma variável: o rMSSD. Os valores de rMSSD obtidos durante a fase de

recuperação do primeiro TC6M foi diferente do segundo TC6M nos dois dispositivos, Holter e Polar S810i. Esses resultados podem estar associados com a distribuição dos índices de VFC no domínio do tempo que têm sido identificada como uma distribuição marcadamente assimétrica e não paramétrica, similarmente a outros estudos que avaliaram a reprodutibilidade de alguns índices de VFC no domínio do tempo com registros de ECG (Ponikowski et al., 1996; G'Addio et al., 2003). A variável rMSSD é um índice matemático resultante da variação dos intervalos R-R adjacentes e, por isso, sensível às pequenas modificações da FC. Nós acreditamos que esta diferença estatisticamente significativa entre os valores de rMSSD da fase de recuperação dos dois TC6M é consequente à alguns fatores como a sensibilidade do rMSSD às pequenas modificações da FC observadas na fase de recuperação, quando a FC ainda é variável pois há um decréscimo da FC no pico do exercício (~ 6º minuto do TC6M) em direção à FC de repouso. Outro fator que pode ter influenciado essa resposta é que, no nosso estudo, os pacientes tiveram um desempenho significativamente melhor (incremento de 3%) conforme descrito anteriormente, e o desempenho diferente resultou em respostas fisiológicas diferentes (diferentes FC ou intervalos R-R).

Um estudo de revisão de literatura mostrou que a reprodutibilidade dos índices da a VFC obtidos por meio de registros de curta duração (cinco a 40 minutos) de ECG é heterogênea (Sandercock et al., 2005). Ponikowski et al. (1996) utilizaram diversos registros de curta duração (5, 10, 20 e 40 minutos) em pacientes com IC crônica no repouso supino e mostraram que os intervalos R-R são reprodutíveis com uma variabilidade de aproximadamente 8% assim

como os valores de SDNN com uma variabilidade entre 20 e 25%. Porém, esses autores também mostraram que particularmente o pNN50 tem uma ampla variabilidade (entre 70 e 139%). Os autores discutiram que esse resultado poderia ser atribuído à assimetria de distribuição do pNN50. Do nosso ponto de vista, consideramos que os resultados de reprodutibilidade do estudo de Ponikowski et al. (1996) podem ser, de certa forma, questionados porque o intervalo de tempo entre os dois registros de VFC variou de 7 a 56 dias entre os pacientes. Consideramos que os intervalos maiores de tempo entre a realização dos dois registros de VFC podem ter permitido mudanças nas condições clínicas de alguns dos pacientes com IC crônica que, por sua vez, podem ter interferido a modulação do SNAS e SNAP. Em nosso estudo, os dois TC6M (fases de repouso supino, do TC6M e da recuperação) foram controlados por um fisioterapeuta com intervalo de 60 minutos entre o teste-reteste para evitar possíveis vieses nos resultados dos intervalos R-R e dos índices de VFC, tais como mudanças no ambiente e nas condições clínicas dos pacientes. Dessa forma, os valores de SDNN tiveram uma variabilidade no repouso e na recuperação entre 2 e 4,5% e o pNN50 tiveram uma variabilidade entre 7 e 18%.

Em relação a confiabilidade do PolarS810i em relação aos registros de curta duração (cinco minutos) com base no Holter, mostramos excelentes coeficientes de correlação e de concordância das variáveis nos domínios do tempo e da frequência em indivíduos com IC crônica NYHA II. Em indivíduos saudáveis, estudos com registros de curta duração (entre três e cinco minutos) mostram características positivas dos cardiofrequencímetros como

simplicidade, baixo custo e boa confiabilidade das medidas com base no ECG ou Holter, instrumentos padrão-ouro na análise da VFC (Radespiel-Troger et al., 2003; Kingsley et al., 2005; Gamelin et al., 2006; Vanderlei et al., 2008; Nunan et al., 2008; Porto et al., 2009; Weippert et al., 2010; Barbosa et al., 2014). Alguns autores (Wällen et al., 2012) mostram certa discrepância nas mensurações de VFC com o cardiofrequencímetro em mulheres com idade superior a 60 anos (confiabilidade intraclass ≥ 0.75) em comparação com homens (confiabilidade intraclass ≥ 0.80). Os autores sugerem que essa diferença nas mensurações entre as mulheres com idade > 60 anos foi devida ao número aumentado de artefatos registrados em comparação aos homens.

Do nosso conhecimento, a avaliação da confiabilidade das mensurações dos índices da VFC obtidos por meio de registros de curta duração com cardiofrequencímetros baseados no ECG ou Holter ainda não foi explorada em pacientes com IC crônica. No presente estudo de registro simultâneo dos intervalos R-R por meio do PolarS810i e Holter mostramos uma concordância robusta entre as mensurações (CCC ≥ 0.86). Essa análise de concordância de registro de curta duração (cinco minutos) entre os dois dispositivos, PolarS810i e Holter, só foi factível porque nós utilizamos um Holter que realiza análise dos intervalos R-R pelo sistema *roll-over*. Esse sistema *roll-over* permite a análise de mudanças rápidas e transitórias dividindo os intervalos R-R em janelas de intervalos de tempo curtos (desde 1 minuto a 60 minutos). Os níveis elevados de coeficientes de correlação e de concordância entre o PolarS810i e o Holter foram confirmados com os gráficos Bland-Altman que mostraram uma variação restrita de diferença das médias dos índices de VFC e de intervalos de

confiança, assim como usamos um modelo de regressão linear que mostrou um bom desempenho do PolarS810i para avaliar a VFC em diferentes faixas de variação das variáveis.

Em indivíduos saudáveis, Kingsley et al. (2005) testaram a confiabilidade do cardiofrequencímetro em comparação com o ECG na obtenção de registros de intervalos R-R de curta duração durante um teste incremental em bicicleta ergométrica. Os autores relataram uma correlação entre 0.93 e 0.99 entre os dois dispositivos. No presente estudo, nós utilizamos o TC6M com uma intervenção não farmacológica para produzir ativação do SNAS e exploramos a confiabilidade entre os dois dispositivos, PolarS810i e Holter, nas três fases do TC6M (em repouso, durante o TC6M e durante a recuperação). Conseguimos assegurar um número mínimo de 256 intervalos R-R para análise da VFC no repouso, durante o TC6M e na fase de recuperação. Durante o TC6M, os sinais do tacograma se elevaram no início do TC6M e atingiram um platô de estabilidade a partir do segundo minuto do TC6M. Dessa forma, desprezamos os sinais do primeiro minuto. Os níveis de confiabilidade foram elevados nas três fases também encontramos excelente confiabilidade dos índices da VFC em pacientes com IC.

O nosso estudo tem algumas limitações, como a ausência de avaliação da VFC em sujeitos saudáveis devido à extensa literatura abrangendo essa temática. Em nosso estudo, os pacientes com IC apresentaram valores reduzidos dos índices da VFC e esses resultados são concordantes com outros estudos de registro de curta duração obtidos por meio de ECG (Jiang et al., 1997; Lucreziotti et al., 2000; LaRovere et al., 2003; Shah et al., 2013) e por

meio de cardiofrequencímetro (Reis et al., 2010; Caruso et al., 2011; Reis et al., 2014) (ver Tabela 7). Outro aspecto a ser considerado é que os participantes foram predominantemente do sexo masculino, mais velhos, com idade média de 59 anos e faziam uso de beta-bloqueadores. No entanto, existem estudos que mostraram que os índices da VFC obtidos durante o exercício são independentes do sexo e da idade (Corrêa et al., 2013). Adicionalmente, medicamentos beta-bloqueadores parecem não afetar mudanças súbitas batimento-a-batimento dos intervalos R-R (Malfatto et al., 1998) ou o balanço autonômico em pacientes com IC (Mortara et al., 2000).

Portanto, nosso estudo investigou a reprodutibilidade e a confiabilidade do PolarS810i para análise da VFC em uma população específica de indivíduos com IC NYHA II. Os índices de VFC obtidos por meio do PolarS810i e pelo Holter foram reprodutíveis no repouso. Na recuperação, os índices de VFC também foram reprodutíveis com o uso de ambos dispositivos, com exceção do rMSSD. Nossos resultados também mostraram elevados níveis de CCC entre o PolarS810i e o Holter usados simultaneamente na análise de todas as variáveis, o que nos permitiu concluir que há equivalência desses métodos (Tacograma e ECG) na avaliação dos índices da VFC em indivíduos com IC. Nesse contexto, nosso estudo validou um monitor de frequência cardíaca portátil, de baixo custo, de fácil operacionalidade e baixa complexidade de análise para o estudo da VFC no repouso, durante o TC6M e na fase de recuperação em pacientes com IC, e desta forma, sugerimos que o PolarS810i pode ser explorado como uma ferramenta útil em futuros estudos intervencionais prospectivos em pacientes com IC.

Tabela 7. Estudos que avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca em registros de curta duração obtidos por meio de eletrocardiograma ou cardiofrequencímetro em indivíduos hipertensos e em pacientes com insuficiência cardíaca

Autores	Indivíduos	Métodos de registro	Resultados Média (DP) ou Mediana (IQR)		Conclusão
Shah et al.	Hipertensão 4,652 pacientes (~ 61 anos)	ECG 5 min - Supino	SDNN <i>Low tertile</i> <14.6 14.6≤ <i>Middle tertile</i> <24.3	rMSSD <i>Low tertile</i> <16.0 16≤ <i>Middle tertile</i> <27.0	<i>Hazard ratio</i> para novos casos de insuficiência cardíaca: SDNN <i>low tertile</i> = 1.9 e <i>middle tertile</i> = 1.3 rMSSD <i>low tertile</i> = 2.4 e <i>middle tertile</i> = 1.7
LaRovere et al.	NYHA II-III 442 pacientes (~ 52 anos)	ECG 5 min - Supino	Grupo Derivation 202 (175 homens) RRmédio=823.0 (211.0) SDNN=21.0 (17.0) LF/HF=1.08 (1.56)	Grupo Validation 242 (200 homens) RRmédio=834.0 (218.0) SDNN=21.0 (19.0) LF/HF=1.41 (1.03)	RR = 3.7 para morte súbita se LF power ≤ 13 ms ² RR = 2.6 para morte súbita se diâmetro ventrículo esquerdo ≥ 77mm
Lucreziotti et al.	NYHA II-IV FEVE < 35% 75 pacientes (~ 51 anos)	ECG 5 min - Supino	LF/HF=5.17 (18.1)		Se LF/HF ≤ 0.70 <i>hazard ratio</i> = 0.80 para eventos cardíacos
Jiang et al.	NYHA III FEVE ≤ 30% 26 pacientes homens (~ 67 anos)	ECG 60 min - Supino	RRmédio=761.5 (168.0) SDNN=44.0 (26)	rMSSD=17.5 (14.0) pNN50=1.5 (6.5)	SDNN ≤ 53.4 está associado com curta sobrevida livre de evento
Reis et al.	NYHA II-III FEVE = 41% 7 pacientes homens (~ 62 anos)	PolarS810i 15 min - Sentado	SDNN=19.0	rMSSD=11.0	rMSSD durante o exercício < rMSSD durante repouso
Caruso et al.	NYHA III FEVE < 45% 10 pacientes homens (~ 57 anos)	Polar T31 10 min – Supino 10 min - Sentado Respiração profunda Caminhando Após caminhada	Supino rMSSD=30.0 Sentado rMSSD=28.0 Respiração profunda rMSSD=31.0	Caminhando SDNN=12.4 rMSSD=18.2 Após caminhada rMSSD=29.0	rMSSD durante a caminhada < rMSSD durante o repouso supino e repouso sentado
Reis et al.	NYHA I-III FEVE < 50% 8 pacientes homens (~ 62 anos)	PolarS810i 10 min - Sentado Respiração espontânea CPAP-Sham CPAP 5 cmH ₂ O CPAP 10 cmH ₂ O	Resp. espontânea RR _{log} =2.94 SDNN _{log} =1.31 rMSSD _{log} =1.12 LFnu _{log} =1.80 HFnu _{log} =1.50 LF/HF _{log} =0.26 CPAP-Sham RR _{log} =2.91 SDNN _{log} =1.41 rMSSD _{log} =1.20 LF nu _{log} =1.82 HF nu _{log} =1.36 LF/HF _{log} =0.47	CPAP 5 cmH₂O RR _{log} =2.91 SDNN _{log} =1.44 rMSSD _{log} =1.22 LFnu _{log} =1.77 HFnu _{log} =1.47 LF/HF _{log} =0.30 CPAP 10 cmH₂O RR _{log} =2.90 SDNN _{log} =1.48 rMSSD _{log} =1.19 LF nu _{log} =1.82 HF nu _{log} =1.30 LF/HF _{log} =0.52	SDNN durante respiração espontânea < SDNN durante CPAP 5 cmH ₂ O e CPAP 10 cmH ₂ O

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou em indivíduos com IC NYHA II que:

- 1) as mensurações de índices da VFC são reprodutíveis com o uso do cardiofrequencímetro e do ECG na fase de repouso do TC6M,
- 2) na fase de recuperação, as mensurações de índices da VFC também são reprodutíveis com exceção do rMSSD, e
- 3) o cardiofrequencímetro é um instrumento confiável para obtenção dos índices de VFC com base no Holter (instrumento padrão-ouro) nas três fases do TC6M: repouso, durante o TC6M e fase de recuperação.

7. Anexos

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

À

Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21.06.2013 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº 232/12 intitulado: "Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, capacidade funcional, na qualidade de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca avançada", contempla o sub-projeto intitulado: "Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao teste da caminhada de seis minutos" que será Dissertação de Mestrado da(o) aluna(o) Lays Magalhães Braga, tendo como orientador(a) Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa

CEP-FMUSP, 21 de junho de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fmusp@hcnnet.usp.br

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....Nº..... APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº:.....APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao teste de caminhada de seis minutos.”

PESQUISADOR : Naomi Kondo Nakagawa.

CARGO/FUNÇÃO: professora de fisioterapia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5076-F

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Defesa Pulmonar e Microcirculação da FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): O(a) sr.(a) está sendo convidado(a) a participar deste estudo que avaliará a variação de seus batimentos cardíacos durante o repouso e durante a caminhada. 2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados: Caso o(a) Sr(a). queira participar deste estudo, será avaliado por um fisioterapeuta em 1 visita de 2 horas. Nós coletaremos os seus dados pessoais e de saúde geral. Durante a visita, faremos avaliações da sua pressão arterial, frequência cardíaca, frequência

respiratória, oxigenação do sangue e temperatura corporal. Será colocado no seu peito 5 eletrodos que farão o registro e monitoramento do seu batimento cardíaco. Inicialmente o(a) sr.(a) ficará 25 minutos deitado(a) em uma maca em repouso, em seguida realizaremos uma caminhada durante 6 minutos em um corredor sinalizado e após a caminhada o(a) sr(a) permanecerá por mais 25 minutos deitado(a) em repouso em uma maca. 3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados no procedimento: você poderá ficar um pouco cansado durante o teste realizado, porém, se isso acontecer, daremos o tempo necessário para seu descanso e recuperação. 4 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o(a) Sr(a). Os resultados desse estudo poderão contribuir no entendimento do comportamento da variação dos batimentos cardíacos durante o repouso e a caminhada. 5 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o(a) sr.(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Naomi KondoNakagawa que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455 sala 1150. Telefone(s) (11) 30618529, (11) 99450626 ou Dra. Lays Magalhães Braga (11) 986929682 ou Dra Iracema loco K. Umeda (11) 96108283. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar, tel: 3061-8004, FAX: 30618004 – Email: cep.fmusp@hcnet.usp.br 6 – O paciente terá: (1) acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para tirar dúvidas; (2) liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso prejudique a continuidade da assistência; (3) todos os dados serão mantidos em segredo 7 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante no estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SUBMETIDOS AO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS".

Eu discuti com a Dra. Naomi KondoNakagawa e/ou Dra. Lays Magalhães Braga sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.-----

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo C. Questionário Geral e Avaliações

Referência: _____ Médico: Dr. _____

Nome: _____

End: _____

Bairro: _____ Cep: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Tel: () _____ Cel: () _____ Email: _____

RG: _____ CPF: _____ Nasc: __/__/____.

Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Procedência (cidade/estado): _____

Profissão: _____ Aposentadoria: _____

Tabagista: Sim ☐ Não ☐ ExTemp: _____ anos Qtdd: _____ cig/dia Parou: _____

Antecedentes pessoais: _____

Escolaridade: _____.

Etiologia da IC: _____

Tempo de diagnóstico: _____

Realiza tratamento na instituição há: _____

FEVE: _____ (data último ECO): __/__/____ NYHA: _____

Rx: _____ (__/__/____)

Internações recentes (último ano): _____

Ausculata Pulmonar: _____

Medicamentos/dose:

Data da receita	Medicamento	Dose

	Data
	Hora
TA	
UR	
Peso	
Altura	

IMC	
PAD	
PAS	
FC	
SPO ₂	
F	
TC	
BNP	
FEVE	

TESTE DA CAMINHADA 01

	Repouso	2'	4'	6'	Recuperação
FC					
PAS					
PAD					
SpO ₂					
Borg p					
Borg d					

Distância percorrida (metros)

TESTE DA CAMINHADA 02

	Repouso	2'	4'	6'	Recuperação
FC					
PAS					
PAD					
SpO ₂					
Borg p					
Borg d					

Distância percorrida (metros)

VARIÁVEIS DA VFC 01

	HOLTER			PolarS810i		
	Repouso	TC6M	Recuperação	Repouso	TC6M	Recuperação
FC MÉDIA						
SDNN						
RMSSD						
PNN50						
LF nu						
HF nu						
LF/HF						

VARIÁVEIS DA VFC 02

	HOLTER			PolarS810i		
	Repouso	TC6M	Recuperação	Repouso	TC6M	Recuperação
FC MÉDIA						
SDNN						
RMSSD						
PNN50						
LF nu						
HF nu						
LF/HF						

Anexo D. Questionário Internacional de Atividade Física

Nome: _____ Data: ____/____/____

Idade: ____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como**

parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

- 3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3c.**

- 3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

- 3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.
 _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3e.**
- 3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?
 _____ horas _____ minutos
- 3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas** no **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:
 _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**
- 3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?
 _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado. **4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

- _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4c**
- 4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?
 _____ horas _____ minutos
- 4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** **no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:
 _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4e.**
- 4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?
 _____ horas _____ minutos
- 4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas** **no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:
 _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**
- 4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?
 _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

- 5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
 _____ horas _____ minutos
- 5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
 _____ horas _____ minutos

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med.* 2003;33(7):517-538.
2. American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S8-S16.
3. American Thoracic Society (ATS) statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117.
4. Anastasiou-Nana MI, Karagounis LA, Kanakakis J, Kouvelas NE, Geramoutsos A, Chalkias K, Karelas J, Nanas JN. Correlation and stability of heart rate and ventricular ectopy variability in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88:175-179.
5. Antelmi I, De Paula R, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(3):381-385.
6. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33:889-919.
7. Barbosa MPCR, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Comparison of PolarRS800G3 heart rate monitor with PolarS810i and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;35(5):1-6.
8. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain

measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(3):729-736.

9. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1936-1943.

10. Bilchick KC, Fetters B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, Nevo E, Berger RD. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (veterans affairs' survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure). *Am J Cardiol.* 2002;90:24-28.

11. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and variation in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(2):464-472.

12. Bittner V, Weiner D, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kortis JB, Kohn RM, Guillothe M, Breenberg B, Woods PQ, Bourassa MG. Prediction of mortality and morbidity with 6-min walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270:1702-1707.

13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-310.

14. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz FD, Guimarães GV, Montera Vdos S, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GE, Rossi Neto JM, Claussel NO, Martins

SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Castro RB, Salemi VM, VillacORTA Junior H, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 suppl 1):3-70.

15. Bocchi EA, Mardondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, Mesquita ET, Vilas-Boas F, Cruz F, Ramires F, Villacorta H Jr, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Moreira MW, Simões MV, Moreira Mda C, Clausell N, Bestetti R, Mourilhe-Rocha R, Mangini S, Rassi S, Ayub-Ferreira SM, Martins SM, Bordignon S, Issa VS. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl.1):1-33.

16. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario MLE, Apicella C, Rao MAE, Nicolai E, Volpe M. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:273-284.

17. Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev.* 1974;2:131-153.

18. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325-332.

19. Caruso FCR, Arena R, Mendes RG, Reis MS, Papa V, Borghi-Silva A. Heart rate autonomic responses during deep breathing and walking in hospitalized patients with chronic heart failure. *Disabil Rehabil.* 2011;33(9):751-757.

20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr jt, Roccella EJ. The national high

blood pressure education program coordination committee. Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

21. Corrêa FR, Guerra RLF, Dourado VZ. Reliability of heart rate variability analysis during submaximal exercise in subjects aged 60 years and older. *J Resp Cardiov Phy Ther.* 2012;1(2):37-43.

22. Corrêa FR, Silva-Alves MA, Bianchim MS, Aquino AC, Guerra RLF, Dourado VZ. Heart rate variability during 6-min walk test in adults aged 40 years and older. *In J Sports Med.* 2013;34:111-115.

23. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395.

24. Curtis JP, Rathore SF, Wang Y, Krumholz HM. The association of 6-min walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. *J Cardiac Fail.* 2004;10(1):9-14.

25. D'Addio G, Porta A, Picone C, Ranaudo E, Furgi G, Rengo F. Reproducibility of the heart rate variability regularity index in chronic heart failure patients. *Comput Cardiol.* 2003;30:449-452.

26. Enright PL, McBurnie A, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB. The 6-min walk test. *Chest* 2003;123:387-398.

27. Fauchier L, Babudy D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1009-1014.

28. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1203-1207.
29. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):72A-84A.
30. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:375-385.
31. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Europ Heart J.* 2015;36:1974-1982.
32. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-893.
33. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde* 2005;12(4):167-171.
34. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class.: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64(6):1227-1234.
35. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132(8):919-923.
36. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. Cap. 60, p 748-759: O sistema nervoso autônomo e a medula adrenal.

37. Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20:156-164.
38. 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;93:1043-1065.
39. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987;75(5 Pt 2):IV36-48.
40. Hon EH, Lee ST. The fetal electrocardiogram: display techniques. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91:56-60.
41. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk of stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56:153-159.
42. Hernandez NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-min walking test in patients with COPD. *Eur Resp J.* 2011;38:261-267.
43. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-min walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Annals Physiol Rehabil Med.* 2014;57:244-253.
44. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark al, Cleland jgf. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Europ Heart J.* 2005;26:1742-1751.
45. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-2018.
46. Jenh M, Halle M, Schuster T, Hanssen H, Weis M, Koehler F, Schimdt-

Trucksass A. The 6-min walk tests in heart failure: is it a max or sub-maximum exercise test?. *Europ J Appl Physiol*. 2009;107(3):317-323.

47. Jiang W, Hathaway WR, McNutry S, Larsen RL, Hansley KL, Zhang Y, O'Connor CM. Ability of heart rate variability to predict prognosis in patients with advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:808-811.

48. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ, Prescott RB, Shah A, Batin PD, Baig W, Lindsay S, Callahan TS, Shell WE, Eckberg DL, Zaman AG, Williams S, Neilson JMM, Nolan J. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1801-1808.

49. Kervio G, Carre F, Ville N. Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(1):169-174.

50. Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of PolarS810i and ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med*. 2005;26(1):39-44.

51. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*. 2012;59:117-122.

52. Kleiger RE, Miller JP, Bigger T, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-262.

53. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1725-1733.

54. Lanza GA, Predotti P, Rebuzzi AG, Paceri V, Quaranta G, Maseri A.

Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris.

Am J Cardiol. 1997;80(3):263-267.

55. LaRovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz ZPJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-84.

56. LaRovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Copomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-570.

57. Laukkanen RMT, Virtanen PK. Heart rate monitors: state of the art. *J Sports Sci.* 1998;16:S3-S7.

58. Lin LIK. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-268.

59. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J.* 1986;292(6521):653-655.

60. Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, Inserra C, Klersy C, Campana C, Ghio S, Vanoli E, Tavazzi L. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. *Am Heart J.* 2000;139:1088-1095.

61. Makikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6:250-255.

62. Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ, Moller M. Fractal analysis and time and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87:178-182.
63. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;81:834-840.
64. Malik M, Farrel T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1990;66:1049-1057.
65. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andarade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde* 2001;6(2):5-11.
66. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Eng J Med.* 1971;285(26):1441-6.
67. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet.* 2005;365:1877-89.
68. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation* 1993;88:136-45.
69. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric r, Lehmann M, et al. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1997;

133(4):447-

70. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M. Heart rate variability: short-term studies are as useful as Holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(4):313-320.

71. Min KB, Min JY, Paek D, Cho SI, Son M. Is 5-min heart rate variability a useful measure for monitoring the autonomic nervous system of workers?. *Int Heart J.* 2008;49:175-181.

72. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobeli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agente, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1612-1618.

73. Niskiane JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.

74. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, BrooksbyP, Mullen M, Baig W, Flapn AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JMM, Fox KAA.. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment if risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98(15):1510-1516.

75. Novais LC, SakabeDI, Takahasi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens suadáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fiosioterap.* 2004;8(3):207-213.

76. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of

normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1407-1417.

77. Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Hodges LD, Sandercock GRH, Brodie DA. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and a alternative system. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103:529-537.

78. Parrado E, Garcia MA, Ramos J, Cervantes JC, Rodas G, Capdevila D. Comparison of omega wave system and PolarS810i to detect R-R intervals at rest. *Int J Sports Med.* 2010;31:336-341.

79. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corra U, Dalla Libera L, Emdin M, Mele D, Passino C, Vescovo G, Vigorito C, Villani GQ, Agostoni P. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(6):637-42.

80. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-25.

81. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJS. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997;79:1645-1650.

82. Ponikowski P, Piepoli M, Amadi AA, Chua TP, Harrington D, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJS. Reproducibility of heart rate

variability measures in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*. 1996;91:391-398.

83. Porto LG, Junqueira LF. Comparisonb of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:43-51.

84. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.

85. Radespiel-Troger, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Muck-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res*. 2003;13:99-102.

86. Rasi Jr A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol*. 2000;8:388-397.

87. Reis MS, Sampaio LMM, Lacerda D, Oliveira LVF, Pereira GB, Pantoni CBF, Thommazo LD, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonar disease. *Arch Med Sci*. 2010;6(5):719-727.

88. Reis HV, Borghi-Silva A, Catai AM, Reis MS. Impacto f CPAP on physical exercise tolerance and sympathetic-vagal balance in patients with chronic heart failure. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(3):218-227.

89. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervos autônomo. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):14-20.

90. Rossi-Neto JM. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. *Rev Soc Cardiol.* 2004;14(1):1-10.
91. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:247-252.
92. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minutte walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure. *Am Heart J* 1998;136:449-457.
93. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997;95(1):169-175.
94. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of hear rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103:238-247.
95. Shah SA, Kambur T, Chan C, Herrington DM, Liu K, Shah SJ. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2013;112(4):533-540.
96. Stein PK, Rich MW, Rottman JN, Kleiger RE. Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1995;129(5):975-981.
97. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol.* 1997;80:302-305.
98. Stork N, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Automatic computerized analysis of heart rate variability with digital filtering of ectopic beats. *Clin*

Physiol. 2001;1:15-24.

99. Szabo BM, VanVeldhuisen DJ, VanVeer N, Brouwer J, De Graeff PA. Crijns HJGM. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997; 79:978-980.

100. Tarkiainen TH, Timonem KL, Tittanem P, Hartikainen JE, Pekkanen J, Hoek G, Ibaldo-Mulli A, Vanninen EJ. Stability over time of short-term heart rate variability. *Clin Auton Res.* 2005;15:394-399.

101. Thuraingham RA. Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed.* 2006;83(1):78-82.

102. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1747-1762.

103. Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-2855.

104. Van-Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular ejection function. *Am Heart J.* 1998;135(4):571-576.

105. Van-Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyoni N, Fintel D, Remme WJ, Singer DH. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with

congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;68:1668-1676.

106. Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect* 1978;26:151-158.

107. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-217.

108. Vanderlei LCM, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:854-859.

109. Wallén M, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the PolarRS800 in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112:1153-1165.

110. Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R. Comparison of three mobile device for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109:779-786.

111. Woo MA, Steverson WG, Moser MS. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J.* 1992;123:704-710.

112. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect. *Am Heart J.* 2003;146:129-133.

113. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiaardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55:321-331.

114. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, Mc Bride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-1852.
115. Zulficar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010;105:1181-1185.

APÊNDICES

Title page for the International Journal of Cardiology

Total words count: 2,858 words

Title words and characters: 17 words and 121 characters (with spaces)

Title: Reproducibility and reliability for heart rate variability analysis during 6-min walk test in patients with heart failure

Short-title: HRV during 6MW in patients with heart failure

Authors: Braga LM¹, Prado GF², Umeda IIK³, Kawauchi TS¹, Taboada AMF³, Azevedo RS⁴, Pereira-Filho HG⁵, Grupi CJ⁵, Souza HCC³, Moreira DAR³, Nakagawa NK¹

1. Department of Physiotherapy, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil,

2. Pulmonary Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, Medicine School, University of São Paulo, Brazil,

3. Dante Pazzanese Institute of Cardiology São Paulo State, São Paulo, Brazil,

4. Department of Pathology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

5. Cardiology Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, Medicine School, University of São Paulo, Brazil.

Corresponding author

Naomi Kondo Nakagawa

Av. Dr. Arnaldo, 455 room 1150. São Paulo, SP. Zip code: 01246-930. Brazil.

Office phone number: +55 11 3061-8529 Fax: +55 11 3068-0072.

Sources of support: This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2013/13598-1). The funder had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, decision to publish or preparation of the manuscript.

Key words: heart failure, heart rate variability, heart rate monitor, electrocardiogram, six-min walk test.

Abstract

Heart rate variability (HRV) analysis is a useful method to assess abnormal functioning in the autonomic nervous system and to predict cardiac events in patients with heart failure (HF). HRV measurements with heart rate monitors have been validated with an electrocardiograph in healthy subjects but not in patients with HF. We explored the reproducibility of HRV in two consecutive six-min walk tests (6MW), 60 minutes apart, using a heart rate monitor (Polar S810i) and a portable electrocardiograph (called Holter) in 50 HF patients (aged 59 years, NYHA II, left ventricular ejection fraction ~35%). The reproducibility for each device was analysed using a paired t-test or the Wilcoxon signed-rank test. Additionally, we assessed the agreement between the two devices based on the HRV indexes at rest, during the 6MW and during recovery using concordance correlation coefficients (CCC), 95% confidence intervals and Bland-Altman plots. The test-retest for the HRV analyses was reproducible using Holter and PolarS810i at rest but not during recovery. In the second 6MW, patients showed significant increases in rMSSD and walking distance. The reliability of PolarS810i measurements was remarkably high [$0.86 < \text{CCC} < 0.99$] based on Holter at rest, during 6MW and recovery. The lowest agreement [$\text{CCC}=0.86$] between the two devices was observed in pNN50 during the 6MW and recovery. In conclusion, our study showed good reproducibility of HRV at rest in two consecutive 6MW using Holter and Polar S810i. Additionally, PolarS810i produced reliable short-term HRV indexes based on Holter simultaneous recordings at rest, during the 6MW and recovery in HF patients.

INTRODUCTION

In recent decades, studies have demonstrated that beat-to-beat interval variation analysis, called heart rate variability (HRV), is a useful non-invasive method to assess the autonomic modulation of the sinus node. HRV describes the dispersion of R-R intervals in determined temporal series that reflect the balance between the dynamic interferences of the sympathetic and parasympathetic nervous systems with positive and negative chronotropic effects, respectively. HRV analysis derived from an 24-hour electrocardiogram (ECG) has shown stability in healthy subjects [1], in patients with heart failure (HF) in New York Heart Association (NYHA) functional class II-III taking their usual medications [2], or in patients with congestive HF secondary to coronary artery disease [3].

Studies on patients with HF have shown associations between reduced HRV and sudden death [4], one-year mortality [5] and overall mortality [6] using a 24-hour ECG. Using a short-term ECG, studies have shown associations between HRV reduction and an increased hazard ratio of new HF in hypertensive subjects [7] and sudden death in patients with HF [8]. Increased HRV was shown to have a protective role in the prevention of cardiac events [9]. Heart rate monitors are inexpensive and make it moderately simple to record, edit and analyse R-R intervals and HRV indexes. In healthy subjects, the reliability of short-term HRV analysis from heart rate monitors based on ECGs has been extensively investigated, and its ability has been shown to be comparable to portable ECGs [10-17]. However, it is of interest to evaluate whether short-term HRV analysis from heart rate monitors is reliable based on ECGs in patients with HF.

To our knowledge, the reproducibility of short-term HRV analysis using portable ECGs and heart rate monitors and the reliability of heart rate monitors based on portable ECGs have not been investigated in patients with HF. We hypothesized that the two devices may have a similar ability to reproduce reliable HRV indexes in patients with moderate HF. Good reproducibility and reliability are essential for the maximal utility of instruments in clinical follow-up and research. Due to the limited information available, we investigated the reproducibility of short-term HRV using simultaneously a portable ECG (Holter Cardiolight, Cardios Ind., São Paulo, Brazil) and a heart rate monitor (PolarS810i, Polar Electro-OY, Kempele, Finland) at rest and during recovery from two consecutive 6MW, 60-min apart. We also investigated the reliability of short-term HRV indexes from Polar S810i based on Holter at rest, during the six-min walk test (6MW) and during recovery in stable patients with moderate HF.

METHODS

Participants

This study followed the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, and it was approved by the Ethical Committees of University of Sao Paulo School of Medicine and Dante Pazzanese Heart Institute of Sao Paulo State (CEP 232/12). The patients entered into the study after providing their informed consent in writing. This study was part of a clinical trial registered at the ClinicalTrials.gov (ID NCT 02263482).

Consecutive patients with HF, NYHA functional class II with a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% were recruited from a list of a cardiac

rehabilitation centres in a six-month period in 2014. Exclusion criteria were uncontrolled arrhythmia, chronic atrial fibrillation, acute HF, decompensated HF, ectopic beats in $\geq 5\%$ of measurements, the use of a paced rhythm, current smoking or a smoking time cessation < 24 months and any orthopaedic or cognitive problems that could affect 6MW performance.

The subjects' weight and height were used to calculate their body mass index. Hypertension, diabetes and smoking history were recorded. Hypertension was defined according to the American Association of Cardiology [18]. Diabetes was defined in accordance with the American Association of Diabetes [19]. Medications routinely used by the patients were recorded. Subjects self-reported their regular physical activity during the week prior to the study using the International Physical Activity Questionnaire validated for the Brazilian population [20]. Their answers allowed them to be classified as "active" (30 min of regular physical activity ≥ 3 times per week) or "sedentary".

All subjects reported to the laboratory between 8 and 11 A.M. on one single occasion to perform two consecutive 6MW 60-min apart. Holter and Polar S810i were used simultaneously. Subjects were instructed to eat a light breakfast at least 2 hours before testing, to take their usual medications, to abstain from consuming tea, alcohol and beverages containing caffeine, and to refrain from heavy physical exertion in the 24 hours preceding the assessments.

Subjects underwent a physical examination in a controlled environment (24°C room temperature and 55-60% relative humidity) and stayed at supine rest for 25 min before and after the two 6MW. The two 6MW were performed in accordance with the ATS guidelines [21]. For the reproducibility of the test-retest 6MW, R-R

intervals were recorded and the HRV data were analysed at rest and during recovery from the two 6MW using both devices, Holter and PolarS810i. For the HRV analysis reliability of PolarS810i based on Holter, we used data from the second 6MW (Fig. 1).

Heart rate variability using Holter and Polar S810i

Subjects underwent a simultaneous 60-min R-R recording using Holter and PolarS810i. In brief, subjects were prepared for the attachment of a 3-lead ECG (called Holter, CardioLight model, Cardios Inc., São Paulo, Brazil) that was in a standard configuration and placed on the sternum manubrium, at the xiphoid appendix and at the 5th intercostal space in the middle clavicular line. Then, a strap of the PolarS810i was fixed around the chest of the subject in accordance with the manufacturer's instructions. Subjects were instructed to rest in supine with their head supported by a pillow and not to talk or move excessively any part of their body. R-R recordings were done when the subjects were resting in supine for 25 min at baseline, walking for 6 min and recovering from the 6MW. Only a 5 min time series with a minimum of 256 R-R intervals was analysed for HRV indexes [1]. All assessors were blinded to subjects' identification and conditions.

ECG data acquisition was performed using a Holter device at a sampling frequency of 800 Hz with temporal resolution of 1 ms for each R-R interval. Data were stored in a computer and further analysed by two physicians (A.M.F.T. and H.G.P.F.) using CardioSmart S550 Software (Cardios Inc., São Paulo, Brazil). Each ECG recording was inspected for ectopic beats and artefacts, which were replaced with the mean value of the previous and subsequent intervals with the accepted R-R

interval in accordance with the recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [1].

The R-R intervals of the Polar S810i registered throughout the study were downloaded and edited on a laptop computer with the aid of software (Polar Pro-Trainer 5 Software, Kempele, Finland). A sampling frequency of 1,000 Hz with temporal resolution of 1-ms for each R-R interval was chosen. The Polar software has an automatic R-R interval filtering that removes detected errors and aberrant beats and interpolates intervals with the aid of an algorithm described above. Data were analysed by a physiotherapist (L.M.B.) and a physician (G.F.P.) using Kubios HRV Analysis Software 2.1 (Biomedical Signal Analysis Group, Kupio, Finland). For the time domain, HRV analysis included the SDNN (standard deviation of all R-R intervals), the root mean square successive difference between R-R intervals (rMSSD), and the percentage of successive differences in the R-R interval of which the absolute values exceeds 50-ms (pNN50). For the frequency-domain, spectral analysis was calculated using fast Fourier transform algorithms to analyse LF in normalized units (LF nu), the high frequency in normalized units (HF nu) and the LF/HF ratio.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS statistical software version 19.0 (SPSS Inc., IL, USA) and R 3.2.1 software. Data are summarized as means, standard deviations and proportional frequencies, when appropriate. The reproducibility of the HRV indexes (R-R intervals, SDNN, rMSSD, pNN50, LF nu,

HF nu and LF/HF ratio) and the walking distance of the test-retest 6MW using Holter and Polar S810i were compared using a paired t-test or a Wilcoxon signed-rank test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. The reliability of the HRV analysis with PolarS810i based on Holter in HF patients at rest, during the 6MW and during recovery were estimated using the Concordance Correlation Coefficient (CCC) with 95% confidence intervals (95% CI) [22] and Bland-Altman plots [23].

RESULTS

Fifty-four patients with moderate systolic dysfunction ($17\% \leq \text{LVEF} \leq 55\%$) were admitted to the study and underwent two consecutive 6MW, 60-min apart. Holter and Polar S810i were used simultaneously. The recordings of four patients were excluded due to aberrant beats/artefacts $\geq 5\%$ after editing. Demographic and clinical data (Table 1) showed that the majority of patients were older, male, hypertensive and sedentary and had ischaemic heart disease.

The walking distance was higher in the second 6MW (489.2 ± 64.7 m) than the first 6MW (474.1 ± 65.8 m, $p < 0.001$).

The reproducibility of R-R intervals was first analysed. Similar mean values were shown in the test-retest 6MW at rest and during recovery when using Holter ($p=0.938$ and $p=0.714$, respectively) and PolarS810i ($p=0.919$ and $p=0.745$, respectively). The HRV indexes using both devices also showed similar mean values at rest and during recovery (Table 2). The rMSSD data showed a slightly significant difference between the two 6MW in the recovery phase using both devices.

Bland-Altman plots for agreement analysis between the Holter and Polar

S810i in time and frequency domains were assessed at rest (Fig. 2), showing a mean difference (central line) and confidence interval (dashed lines).

The absolute differences between Polar810i and Holter values of each HRV dependent variable were evaluated in relation to the average values of these variables as independent variables using linear regression models (Table 3). All models proved to be not statistically significant, removing the possibility of any biases of proportionality, thus confirming that the Polar810i has good predictive performance to assess Holter HRV values in different ranges of variation of variables.

During the 6MW and recovery, the CCC between values from Holter and Polar S810i showed good reliability for most HRV indexes (Table 4).

DISCUSSION

To our knowledge, the present study is the first to investigate the reproducibility of short-term HRV analysis using simultaneously Holter and PolarS810i and to examine the reliability of PolarS810i HRV analysis based on Holter in patients with moderate HF. We successfully registered the minimum 256 R-R intervals for HRV analysis, as recommended [1], in the three conditions (at rest, during the 6MW and during recovery) using both Holter and PolarS810i simultaneously. We found low values of vagal indexes and high values of sympathetic modulation in stable patients with moderate HF in all three conditions. These findings are consistent with other studies using portable ECGs and heart rate monitors [8, 24, 25]. The present study showed that short-term HRV indexes are stable and reproducible using Holter and PolarS810i at rest because, as expected, the capturing and editing of stationary signals facilitate HRV analysis in stable

conditions. Good CCC and Bland-Altman plots also indicated that PolarS810i produces reliable short-term HRV results based on simultaneous recordings of ECG at rest, during the 6MW and during recovery.

The reproducibility of short-term HRV indexes using heart rate monitors in two consecutive 6MW was investigated by Corrêa et al. [26] using very short recordings at standing rest (1-min) and at the last 2 min of the 6MW in 38 obese subjects (15 male) aged 65 yrs. Subjects showed a similar performance in the two 6MW (mean difference=2%), and the HRV indexes were reproducible in time and non-linear domains. The authors concluded that these HRV indexes may be useful in quantifying the effects of interventions on the autonomic modulation of the heart rate, particularly during exercise. In the present study, patients with HF NYHA II walked 15 meters longer in the second 6MW, which may be attributed to the well-documented high inter-test variability, related to fluctuating motivation, fatigue, and learning effects [27-30]. However, the rMSSD data from 6MW recovery in the first test were not similar to the second test using both devices, Holter and Polar S810i. This result may be associated with the highly skewed distribution of time-domain variables, as suggested by others in studies with ECG recordings [31].

In the short-term HRV index determination using ECG, a review of the literature showed that the reproducibility of these measurements is heterogeneous [32]. For instance, Ponikowski et al. [31] used 5-, 10-, 20- and 40-min recordings at supine rest. Although R-R intervals were reproducible (8% variability), the authors found poor reproducibility (25-139% variability) particularly for pNN50 and SDNN in patients with chronic HF, which is possibly attributed to the skewed distribution of these indexes. However, it should be considered that the reproducibility in this study

was tested in two moments with a large interval in between them (7 to 56 days), which might have allowed for changes in the clinical conditions of the patients with chronic HF and in turn changed the HRV indexes. In our study, the two 6MW were controlled and had an interval of 60 min in between them, which may have helped avoid possible bias, such as changes in the environment and in the patients' clinical conditions.

The simplicity and low cost of heart rate monitors combined with the good interchangeability with the gold-standard ECG for HRV analyses are advantages that have been largely demonstrated in healthy subjects [10-13] but not female subjects [14]. However, the reliability of short-term HRV indexes from heart rate monitors based on ECG is little known in patients with HF. In our study, short-term HRV indexes were analysed using two devices simultaneously. The analysis of agreement between the two devices was possible because of the use of a Holter with a roll-over analysis, which allowed us to focus on rapid and transitory changes by dividing time intervals into 5-min periods. We believe that this process of analysis was responsible for the high level of concordance between the values observed with Holter and Polar S810i in patients with moderate HF.

In healthy subjects, Kingsley et al. [33] assessed reliability and compared R-R intervals obtained during an incremental cycle ergometer test in healthy subjects using ECG and PolarS810i with a good correlation between devices. They showed good to excellent correlations (0.93-0.99) between the devices. In the present study, we also found excellent reliability of HRV indexes at rest during the 6MW and during recovery in patients with HF. We used the 6MW as a non-pharmacologic intervention to produce sympathetic activation. Fortunately, the signals were stable

during the exercise, and we succeeded in having the minimum 256 intervals for HRV analysis by avoiding the beginning of the 6MW.

The present study had some limitations. Participants were predominantly males who were aged, on average, 59 years and taking beta-blockers. However, there are studies that show that HRV results during exercise are independent of age and sex [34]. Previous studies that evaluated the interchangeability between Polar and Holter in the analysis of HRV in healthy subjects showed overall good intraclass correlation but unsatisfactory results in women [14] in frequency-domain variables [15] and rMSSD [11]. Additionally, beta-blocker medications do not affect sudden beat-to-beat changes in R-R intervals [35] or the autonomic balance in HF patients [36].

This study, which investigated the validation of Polar for HRV analysis in the specific population of heart failure patients, showed high CCC values between all variables assessed simultaneously by Holter and Polar, which allowed us to assume the interchangeability of these methods in the evaluation of HRV in specific high-risk subjects. As suggested by others, the agreement that may be considered sufficient for the interchangeable use of two methods should have a lower 95% CI of > 0.75 [37].

In conclusion, this study confirms the validation of this portable, low-cost, easy-to-operate, and low-complexity heart rate monitor for the study of HRV at rest, during the 6MW and during recovery in patients with heart failure; it can thus be explored as a useful tool in future prospective interventional studies.

Acknowledgements: We would like to thank Prof. Carmen Diva Saldiva de Andre

for helping us with the statistics, the technicians of the Electrophysiology Service of the Heart Institute for helping us with the data collection, and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo for the financial support to develop this study (FAPESP 13/13598-1).

Legends of Figures and Tables

Figure 1. The study design shows the two consecutive 6MW to analyse the reproducibility of the two devices, Holter and PolarS810i at rest and during recovery and the reliability of PolarS810i based on Holter at rest, 6MW and during recovery from the second 6MW

Figure 2. Reliability between Holter and Polar S810i for HRV analyses at rest using Bland-Altman plots

Table 1. Demographic and clinical data of 50 patients with HF NYHA II are presented as mean values (SD) or absolute numbers and proportion of patients when appropriate

Table 2. Reproducibility of HRV analysis by Holter and by PolarS810i at rest during recovery from the 6MW. Data are presented as mean values (SD)

Table 3. Linear regression models for proportionality bias in absolute differences and average values (a-) between Holter and Polar810i

Table 4. Concordance Correlation Coefficients [95% CI] of HRV indexes between Holter and PolarS810i at rest, during the 6MW and recovery

Table 5. Reliability between short-term ECG and portable heart rate monitors for HRV measurements in healthy subject

Table 1. Demographic and clinical data of 50 patients with HF NYHA II are presented as mean values (SD) or absolute numbers and proportion of patients when appropriate

	HF subjects n = 50
Age, years	59 (6.2)
BMI, kg/m²	24.6 (5.2)
Male, n (%)	39 (78)
LVEF, %	35.4 (7.8)
Etiology, n (%)	
Ischemic	38 (76)
Non-ischemic	12 (24)
Other morbidities, n (%)	
Hypertension	50 (100)
Diabetes	21 (42)
Myocardial infarction	38 (76)
Medications, n (%)	
Antiarrhythmics	9 (18)
Anticoagulants	8 (16)
Angiotensin receptor blockers	12 (24)
ACE inhibitors	31 (62)
Antiplatelet agents	45 (90)
Beta-blockers	49 (98)
Digitalics	13 (26)
Diuretics	49 (98)
Antidepressants	27 (54)
Arrhythmias > 10 beats/hour, n (%)	
Atrial premature beats	9 (18)
Ventricular premature beats	19 (38)
Smoking	
Time of cessation, years	11 (6)
Pack-years	22.8 (14.7)
Physical activity, n patients (%)	
Sedentary	38 (76)
Active	12 (24)

Abbreviations: HF, heart failure, NYHA, New York Heart Association, BMI, body mass index, LVEF, left ventricular ejection fraction, ACE, angiotensin-converting enzyme

Table 2. Reproducibility of HRV analysis by Holter and by PolarS810i at rest during recovery from the 6MW. Data are presented as mean values (SD)

	Rest			Recovery		
	Test 1	Test 2	1x2 p-value	Test 1	Test 2	1x2 p-value
Holter						
SDNN, ms	29.9 (11.9)	29.3 (11.5)	.591	29.7 (9.8)	31.0 (11.3)	.306
rMSSD, ms	16.8 (6.0)	17.2 (6.1)	.352	15.9 (5.8)	17.3 (6.0)	.020
pNN50, %	1.3 (1.8)	1.4 (1.8)	.394	1.1 (1.6)	1.1 (1.3)	.766
LF nu	73.4 (12.0)	72.2 (12.6)	.696	72.0 (11.8)	70.5 (15.3)	.904
HF nu	28.9 (12.0)	27.3 (11.2)	.540	28.5 (12.5)	28.1 (11.9)	.915
LF/HF	3.4 (2.3)	3.6 (2.4)	.697	3.3 (2.0)	3.6 (3.2)	.569
PolarS810i						
SDNN, ms	28.4 (11.8)	27.4 (11.1)	.505	28.0 (9.7)	29.4 (11.0)	.295
rMSSD, ms	15.2 (5.5)	15.8 (5.9)	.338	14.3 (5.6)	15.7 (5.8)	.025
pNN50, %	1.0 (1.6)	1.0 (1.6)	.871	0.7 (1.4)	0.8 (1.2)	.715
LF nu	72.2 (12.6)	73.1 (13.0)	.337	71.7 (12.0)	72.0 (14.1)	.412
HF nu	28.7 (11.9)	27.2 (10.7)	.429	28.0 (11.8)	27.8 (12.1)	.866
LF/HF	3.5 (2.8)	3.6 (2.3)	.418	3.3 (2.0)	3.8 (3.5)	.601

Abbreviations: SDNN, standard deviation of all R-R intervals, rMSSD, root mean square successive difference between R-R intervals, and pNN50, percentage of successive differences in the R-R interval of which the absolute values exceeds 50-ms, LF nu, low-frequency normalized unit, HF nu, high-frequency normalized unit, LF/HF, low and high-frequency ratio, 6MW, six-min walk test

Table 3. Linear regression models for proportionality bias in absolute differences and average (a-) values between Holter and Polar810i

	Constant	β	95% CI	p-value	Abbreviations: SD NN, standard deviation of all R-R intervals, rMSSD, root mean square successive difference between R-R intervals, and pNN50, percentage of successive differences in the R-R interval of which the absolute values exceeds 50-ms, LF nu, low-frequency normalized unit, HF nu, high-frequency normalized unit, LF/HF, low and high-frequency ratio, β , linear regression coefficient
a-SDNN	0.086	-0.034	-0.095; 0.026	0.262	
a-rMSSD	-1.516	0.047	-0.021; 0.115	0.171	
a-pNN50	-0.252	-0.065	-0.171; 0.041	0.224	
a-LF	1.898	-0.019	-0.083; 0.046	0.558	
a-HF	1.142	-0.051	-0.125; 0.022	0.168	
a-LF/HF	0.281	-0.079	-0.169; 0.012	0.086	

Table 4. Concordance Correlation Coefficients [95% CI] of HRV indexes between Holter and PolarS810i at rest, during the 6MW and recovery

	Rest	6MW	Recovery
R-R, ms	0.99 [0.98-0.99]	0.99 [0.97-0.99]	0.99 [0.98-0.99]
SDNN, ms	0.97 [0.96-0.98]	0.95 [0.92-0.97]	0.97 [0.95-0.98]
rMSSD, ms	0.96 [0.94-0.97]	0.93 [0.89-0.95]	0.94 [0.90-0.96]
pNN50, %	0.91 [0.85-0.94]	0.86 [0.79-0.91]	0.86 [0.78-0.92]
LF nu	0.97 [0.95-0.98]	0.96 [0.94-0.98]	0.94 [0.90-0.96]
HF nu	0.97 [0.94-0.98]	0.98 [0.96-0.99]	0.97 [0.94-0.98]
LF/HF	0.95 [0.91-0.97]	0.95 [0.92-0.97]	0.98 [0.96-0.99]

Abbreviations: HRV, heart rate variability, 6MW, six-min walk test, SDNN, standard deviation of all R-R intervals, rMSSD, root mean square successive difference between R-R intervals, and pNN50, percentage of successive differences in the R-R interval of which the absolute values exceeds 50-ms, LF nu, low-frequency normalized unit, HF nu, high-frequency normalized unit, LF/HF, low and high-frequency ratio

Table 5. Reliability between short-term ECG and portable heart rate monitors for HRV measurements in healthy subject

Authors	N healthy subjects Age (years)	HRV recording	Statistical analysis	ECG results Mean (SD) or Median (IQR)	PolarS810i results Mean (SD) or Median (IQR)	ECG and Polar Agreement	Authors conclusion on agreement
Barbosa et al. [10]	30 male subjects Mean age=21 yrs	ECG and PolarRS800 5 min - Supine	Pearson or Spearman correlation	SDNN=58.8 (23.3) rMSSD=48.9 (26.5) LF nu=51.3 (14.2) HF nu=48.7 (14.2) LF/HF=1.35 (1.3)	SDNN=57.1 (23.3) rMSSD=47.4 (24.9) LF nu=50.2 (12.8) HF nu=49.8 (12.8) LF/HF=1.16 (0.7)	SDNN=0.99 rMSSD=0.99 LF nu=0.95 HF nu=0.87 LF/HF=0.91	For all variables
Gamelin et al. [11]	18 male subjects Mean age=27 yrs	ECG and Polar S810i 5 min - Supine	Pearson or Spearman correlation	SDNN=50.2 (18.8) rMSSD=46.7 (23.0) pNN50=26.2 (21.0) LF nu=44.9 (22.0) HF nu=55.0 (23.0) LF/HF=1.2 (1.2)	SDNN=50.1 (18.8) rMSSD=46.5 (24.0) pNN50=25.9 (21.0) LF nu=45.0 (22.9) HF nu=55.0 (22.9) LF/HF=1.3 (1.2)	SDNN=0.99 rMSSD=0.99 pNN50=0.99 LF nu=0.99 HF nu=0.99 LF/HF=0.99	For all variables
Radespiel-Troger et al. [12]	36 subjects Mean age=27 yrs (22 male)	ECG and Polar 3 min - Sitting	Pearson or Spearman correlation	HR=79 (11) SDNN=95.3 (44.0) rMSSD=58.0 (33.4)	HR=79 (12) SDNN=95.3 (43.0) rMSSD=57.5 (33.0)	HR=0.99 SDNN=0.99 rMSSD=0.99	For all variables
Vanderlei et al. [13]	15 male subjects Mean age=21 yrs	ECG and PolarS810i 5 min - Supine	Intraclass correlation	rMSSD=29.5 (3.3) pNN50=52.8 (4.1) LF nu=60.5 (3.8) HF nu=39.5 (3.8) LF/HF=1.9 (0.3)	rMSSD=29.7 (3.3) pNN50=53.1 (4.2) LF nu=61.7 (3.6) HF nu=38.3 (3.6) LF/HF=1.9 (0.2)	rMSSD=0.99 pNN50=0.99 LF nu=0.97 HF nu=0.97 LF/HF=0.98	For all variables
Wällén et al. [14]	341 subjects Mean age=52 yrs (139 male)	ECG and PolarRS800 5 min - Supine	Intraclass correlations	SDNN=39.7 (37.7-41.7) rMSSD=25.1 (23.4-26.9)	SDNN=40.9 (38.8-43.2) rMSSD=25.2 (23.6-26.9)	SDNN=0.84 rMSSD=0.93	With limitations in female subjects
Nunan et al. [15]	33 subjects Median age=34 yrs (19 male) Median age=48 yrs (14 female)	ECG and PolarS810i 5 min - Supine	Intraclass correlation Data with log transformation	Mean R-R _{ecg} =979.4 (176.9) SDNN _{ecg} =4.0 (0.5) rMSSD _{ecg} =3.7 (0.7) LF nu _{ecg} =59.0 (17.8) HF nu _{ecg} =41.0 (17.7) LF/HF _{ecg} =2.1 (2.1)	Mean R-R _{ecg} =980.6 (178.6) SDNN _{ecg} =4.1 (0.5) rMSSD _{ecg} =3.7 (0.6) LF nu _{ecg} =62.5 (14.5) HF nu _{ecg} =37.5 (14.5) LF/HF _{ecg} =2.2 (1.9)	Mean R-R=0.99 SDNN=0.87 rMSSD=0.88 LF nu=0.75 HF nu=0.72 LF/HF=0.90	Only for time domain variables and LF/HF
Porto et al. [16]	25 subjects Mean age=26 yrs (16 male)	ECG and PolarS810i 5 min - Supine	Limits of agreement Absolute Difference	Mean R-R=949.0 (141.0) SDNN=61.2 (31.2) rMSSD=60.4 (35.7) pNN50=30.1 (32.3)	Mean R-R=951.0 (151.0) SDNN=60.9 (32.7) rMSSD=59.6 (36.5) pNN50=32.3 (20.9)	Mean R-R=-6.4 to 2.7 SDNN=-1.7 to 2.3 rMSSD=not shown pNN50=-5.5 to 1.1	For all variables
Weippert et al. [17]	19 male subjects Mean age=24 yrs	ECG and PolarS810i 3 min - Supine	Intraclass correlations	LF nu _{ecg} =0.6 (0.2) HF nu _{ecg} =0.3 (0.1)	LF nu _{ecg} =0.7 (0.2) HF nu _{ecg} =0.3 (0.1)	LF nu=0.95 HF nu=0.98	For all variables

Figure 1 The study design shows the two consecutive 6MW to analyse the reproducibility of the two devices, Holter and PolarS810i at rest and during recovery and the reliability of PolarS810i based on Holter at rest, 6MW and during recovery from the second 6MW

Figure 2. Reliability between Holter and Polar S810i for HRV analyses at rest using Bland-Altman plots

REFERENCES

- [1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart-rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, *Circulation* 93 (1996) 1043-1065.
- [2] P.K. Stein, M.W. Rich, J.N. Rottman, R.E. Kleiger, Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure, *Am. Heart J.* 129 (1995) 975-981.
- [3] D. Van Hoogenhwyze, N. Weinstein, G.J. Martin, et al., Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 68 (1991) 1668-1676.
- [4] J Nolan, P.D. Batin, R Andrews, et al., Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart), *Circulation* 98 (1998) 1510-1516.
- [5] P. Ponikowski, S.D. Anker, T.P. Chua, et al., Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 79 (1997) 1645-1650.
- [6] K.C. Bilchick, B. Fetics, R. Djoukeng, et al., Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (veterans affairs' survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure), *Am. J. Cardiol.* 90 (2002) 24-28.
- [7] S.A. Shah, T. Kambur, C. Chan, D.M. Herrington, K. Liu, S.J. Shah, Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis), *Am. J. Cardiol.* 112 (2013) 533-540.
- [8] M.T. LaRovere, G.D. Pinna, R. Maestri, et al., Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients, *Circulation* 107

(2003) 565-570.

[9] S. Lucreziotti, A. Gavazzi, L. Scelsi, et al., Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications, *Am. Heart J.* 139 (2000) 1088-1095.

[10] M.P.C.R. Barbosa, N.T. Silva, F.M. Azevedo, C.M. Pastre, L.C.M. Vanderlei, Comparison of Polar RS800G3 heart rate monitor with Polar S810i and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest, *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. doi:10.1111/cpf.12203 (2014).

[11] F.X. Gamelin, S. Berthoin, L. Bosquet, Validity of the Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest, *Med. Sci. Sports Exerc.* 38 (2006) 887-893.

[12] M. Radespiel-Troger, R. Rauh, C. Mahlke, T. Gottschalk, M. Muck-Weymann, Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability, *Clin. Auton. Res.* 13 (2003) 99-102.

[13] L.C.M. Vanderlei, R.A. Silva, C.M. Pastre, F.M. Azevedo, M.F. Godoy, Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 41 (2008) 854-859.

[14] M.B. Wallén, D. Hasson, T. Theorell, B. Canlon, W. Osika, Possibilities and limitations of the polar RS800 in measuring heart rate variability at rest, *Eur. J. Appl. Physiol.* 112 (2012) 1153-1165.

[15] D. Nunan, D.G. Jakovljevic, G. Donovan, L.D. Hodges, G.R.H. Sandercock, D.A. Brodie, Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system, *Eur. J. Appl. Physiol.* 103 (2008) 529-537.

- [16] L.G.G. Porto, L.F. Junqueira, Comparison of time domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram, *PACE* 32 (2009) 43-51.
- [17] M. Weippert, M. Kumar, S. Kreuzfeld, D. Arndt, A. Rieger, R. Stoll, Comparison of three mobile device for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto6 and an ambulatory ECG system, *Eur. J. Appl. Physiol.* 109 (2010) 779-786.
- [18] A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, et al., The national high blood pressure education program coordinating committee. Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension* 42 (2003) 1206-1252.
- [19] American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes, *Diabetes Care* 38 (2015) S8-S16.
- [20] C.L. Craig, A.L. Marshall, M. Sjöström, et al., International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity, *Med. Sci. Sports Exerc.* 35 (2003) 1381-1395.
- [21] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 166 (2002) 111-117.
- [22] L.I.K. Lin, A concordance coefficient to evaluate reproducibility, *Biometrics* 45 (1989) 255-268.
- [23] J.M. Bland, D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements, *Lancet* 1 (1986) 307-310.
- [24] W. Jiang, W.R. Hathaway, S. McNulty, et al., Ability of heart rate variability to predict prognosis in patients with advanced congestive heart failure, *Am. J. Cardiol.* 80

(1997) 808-811.

[25] F.C.R. Caruso, R. Arena, R.G. Mendes, M.S. Reis, V. Papa, A. Borghi-Silva, Heart rate autonomic responses during deep breathing and walking in hospitalised patients with chronic heart failure, *Disabil. Rehabil.* 33 (2011) 751-757.

[26] F.R. Corrêa, R.L.F. Guerra, V.Z. Dourado, Reliability of heart rate variability analysis during submaximal exercise in subjects aged 60 years and older, *J. Resp. Cardiov. Phy. Ther.* 1 (2012) 37-43.

[27] G. Wu, B. Sanderson, V. Bittner, The 6-minute walk test: how important is the learning effect?, *Am. Heart J.* 146 (2003) 129–133.

[28] D.M. Hamilton, R.G. Haennel, Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population, *J. Cardiopulm. Rehabil.* 20 (2000) 156–164.

[29] G. Kervio, F. Carre, N.S. Ville, Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects, *Med. Sci. Sports. Exerc.* 35 (2003) 169–174.

[30] N.A. Hernandez, E.F. Wouters, K. Meijer, J. Annegarn, F. Pitta, M.A. Spruit, Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD, *Eur. Respir. J.* 38 (2011) 261–267.

[31] P. Ponikowski, M. Piepoli, A. Amadi, et al., Reproducibility of heart rate variability measures in patients with chronic heart failure, *Clin. Sci. (Lond)* 91 (1996) 391-398.

[32] G.R.H. Sandercock, P.D. Bromley, D.A. Brodie, The reliability of short-term measurements of heart rate variability, *Int. J. Cardiol.* 103 (2005) 238-247.

[33] M. Kingsley, M.J. Lewis, R.E. Marson, Comparison of PolarS810i and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise, *Int. J. Sports Med.* 26 (2005) 39-44.

- [34] F.R. Corrêa, M.A. Silva Alves, M.S. Bianchim, A.C. Aquino, R.L.F. Guerra, V.Z. Dourado, Heart rate variability during 6-min walk test in adults aged 40 years and older, *Int. J. Sports Med.* 34 (2013) 111-115.
- [35] G. Malfatto, M. Facchini, L. Sala, G. Branzi, R. Bragato, G. Leonetti, Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.* 81 (1998) 834-840.
- [36] A. Mortara, M.T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri, S. Capomolla, F. Cobeli, Nonselective beta-adrenergic blocking agente, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 (2000) 1612-1618.
- [37] G.R.H. Sandercock, C. Shelton, P. Bromley, D.A. Brodie, Agreement between three commercially available instruments for measuring short-term heart rate variability, *Physiol. Meas.* 25 (2004) 1115-1124.