

Artigo de
Revisão

Avaliação de Disautonomia nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca através de Teste de Esforço

Stress Test Evaluation of Dysautonomia in Heart Failure Patients

Leandro Rocha Messias,¹ Maria Angela Magalhães de Queiroz Carreira,² Cláudio Tinoco Mesquita²

Resumo

O teste de esforço é um método não invasivo de grande aplicabilidade clínica na Cardiologia. Seu uso, atualmente, não mais se limita ao diagnóstico de doença arterial coronariana devido à grande variedade de informações que o teste revela. A associação de alterações clínicas, hemodinâmicas e metabólicas com as alterações eletrocardiográficas ampliaram o poder não só diagnóstico, mas especialmente o poder prognóstico do método. Mais recentemente, a avaliação do comportamento do sistema nervoso autônomo, durante o exercício dinâmico, tem mostrado grande valor em cardiopatias graves, como na insuficiência cardíaca. O objetivo desta revisão é descrever como os novos parâmetros do teste de esforço podem ser utilizados para avaliar o sistema nervoso autônomo em pacientes com insuficiência cardíaca e descrever suas implicações prognósticas.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Teste de esforço, Disautonomia

Abstract

A non-invasive method with ample clinical application in cardiology, stress testing is no longer limited to diagnosing coronary artery disease, due to the broad range of information that it provides. Associating changes in clinical, metabolic and hemodynamic responses with electrocardiographic alterations has extended its diagnostic and prognostic capacities. More recently, evaluating the behavior of the autonomic nervous system during dynamic exercise has proven extremely valuable for severe cardiovascular diseases, such as heart failure. This paper describes how new stress test parameters may be deployed to evaluate the autonomic nervous system in heart failure patients, in addition to describing its prognostic implications.

Keywords: Heart failure, Stress test, Autonomic dysfunction

Introdução

Na população em geral, o teste de esforço (TE) é frequentemente indicado para diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC), avaliação prognóstica de pacientes com DAC conhecida e avaliação do comportamento da pressão arterial ao esforço em portadores de hipertensão arterial.¹

Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), o TE tem sido indicado com o objetivo de avaliar a capacidade funcional (CF), a presença de sintomas e a terapêutica.¹ A capacidade funcional tem se mostrado bom preditor

de mortalidade, tem razoável correlação com sintomas e grande impacto na qualidade de vida desses pacientes. Outra indicação do TE nesse grupo de pacientes é para os candidatos a programa de exercício supervisionado para individualização da prescrição de exercícios.²

O teste ergométrico tem acurácia limitada na IC, pois um grande número de pacientes apresenta alterações eletrocardiográficas como: presença de hipertrofia ventricular esquerda, alterações secundárias à ação do digital, presença de marca-passo artificial com estimulação ventricular e/ou a presença de bloqueio

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Hospital Universitário Antonio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

completo ou incompleto do ramo esquerdo, que diminuem a sensibilidade e até impossibilitam a análise de isquemia miocárdica esforço-induzida (Figuras 1, 2 e 3).

Apesar da grande limitação à análise eletrocardiográfica nos pacientes com IC, existem outros parâmetros do TE com grandes implicações prognósticas, como por exemplo, o comportamento da pressão arterial (PA) e a avaliação da função autonômica cardíaca, durante o exercício e na fase de recuperação.

Avaliação da Função Autonômica

A IC é marcada por um aumento da atividade simpática, supressão parassimpática e reduzida tolerância ao exercício.³ Essas características são decorrentes da ativação neuro-humoral envolvida na sua fisiopatologia.^{3,4}

A função autonômica cardíaca pode ser demonstrada no TE através da avaliação de algumas variáveis, incluindo:⁵ 1) frequência cardíaca (FC) em repouso;⁶

2) variabilidade da FC ou variabilidade RR;⁵ 3) resposta da FC ao exercício;⁷ 4) recuperação da FC ao término do exercício.⁵

FC em repouso

A FC é denominada FC intrínseca quando não sofre influência do sistema nervoso autonômico (SNA).⁸ Em humanos saudáveis seu valor normal encontra-se em torno de 100bpm/min, sendo idade e gênero dependentes e o treinamento com exercícios pode diminuí-la.⁸ É importante ressaltar que não só o SNA pode influenciar a FC intrínseca, mas também a hipóxia, o exercício físico e a temperatura corporal.⁸

O sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP), atuando na FC intrínseca, determinam a FC propriamente dita.⁸ O SNP através de descarga vagal de acetilcolina diminui a FC, assim como o SNS acelera a FC através da liberação neural de noradrenalina e liberação de adrenalina circulante.⁸ Uma FC elevada em repouso está associada a aumento da mortalidade geral,

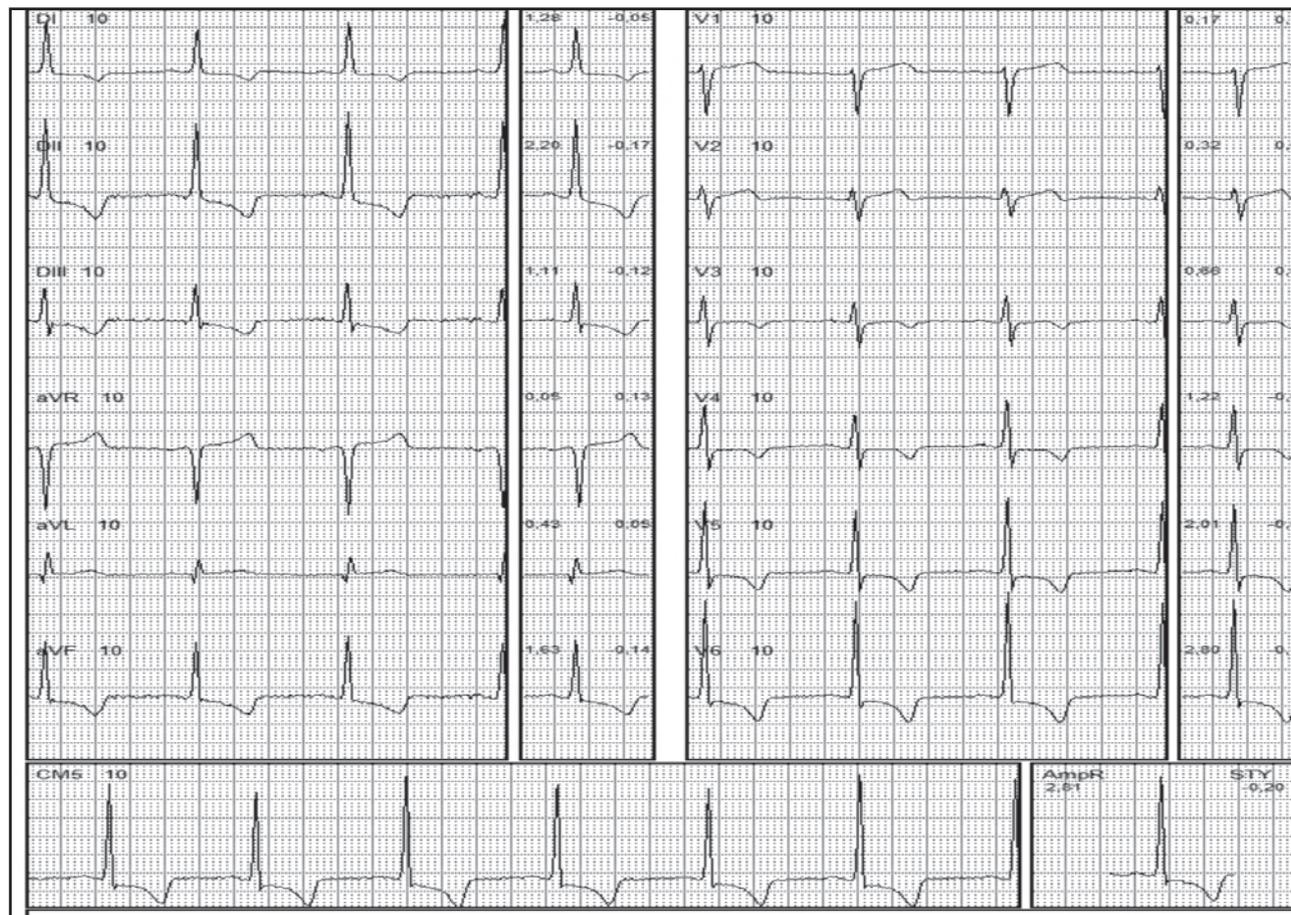


Figura 1

Traçado eletrocardiográfico de paciente com insuficiência cardíaca secundária à hipertensão arterial, demonstrando hipertrofia ventricular esquerda com bloqueio incompleto do ramo esquerdo.

mortalidade cardiovascular e, particularmente, aumento de morte súbita.⁸



Figura 2
Traçado eletrocardiográfico do mesmo paciente da Figura 1 apresentando bloqueio completo do ramo esquerdo intraesforço.

O tônus vagal parece contribuir para a manutenção da FC de repouso. Em pacientes normais e em cardiopatas, o meio mais importante de aumentar o tônus vagal, e assim diminuir a FC de repouso, é o exercício dinâmico regular.⁵ Muitos estudos mostraram que pacientes com baixa FC em repouso (tônus vagal alto) estão associados com baixa mortalidade.⁵ A IC crônica é causa muito comum de estado hiperadrenérgico e elevada FC no repouso. A ativação crônica do SNS e a supressão do SNP aumentam o risco de eventos cardiovasculares.⁹ O contrário também é verdadeiro: um aumento do tônus parassimpático tem demonstrado queda do risco de arritmias fatais durante episódios de isquemia miocárdica.¹⁰

Variabilidade RR

As variações no intervalo RR no eletrocardiograma (ECG) medido em intervalo de poucos minutos ou em horas, podendo inclusive ser medido em 24 horas e no exercício, é denominada variabilidade da FC ou variabilidade RR.¹¹ Representa o balanço autonômico entre o SNS e o SNP atuando no nodo sinusal.¹¹

Experimentos relatam que o intervalo RR, reciprocamente relacionado com a FC, é diretamente relacionado com a atividade vagal.⁸ Assim sendo, o SNP diminui a FC em repouso e aumenta a variabilidade RR; em contraste, o SNS aumenta a FC em repouso e diminui a variabilidade RR.⁸ Quanto maior a variabilidade RR maior o tônus parassimpático e, portanto, melhor o prognóstico.⁶ A queda da variabilidade RR está associada com o aumento da mortalidade em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) e em portadores de IC de etiologia isquêmica e não isquêmica.⁸

Avaliando a atividade vagal cardíaca, diversos grupos de pesquisa¹²⁻¹⁵ evidenciaram que a redução da variabilidade RR é o principal preditor de arritmias complexas, como a taquicardia ventricular sustentada,¹⁶ precedendo inclusive os episódios de morte súbita.¹⁷

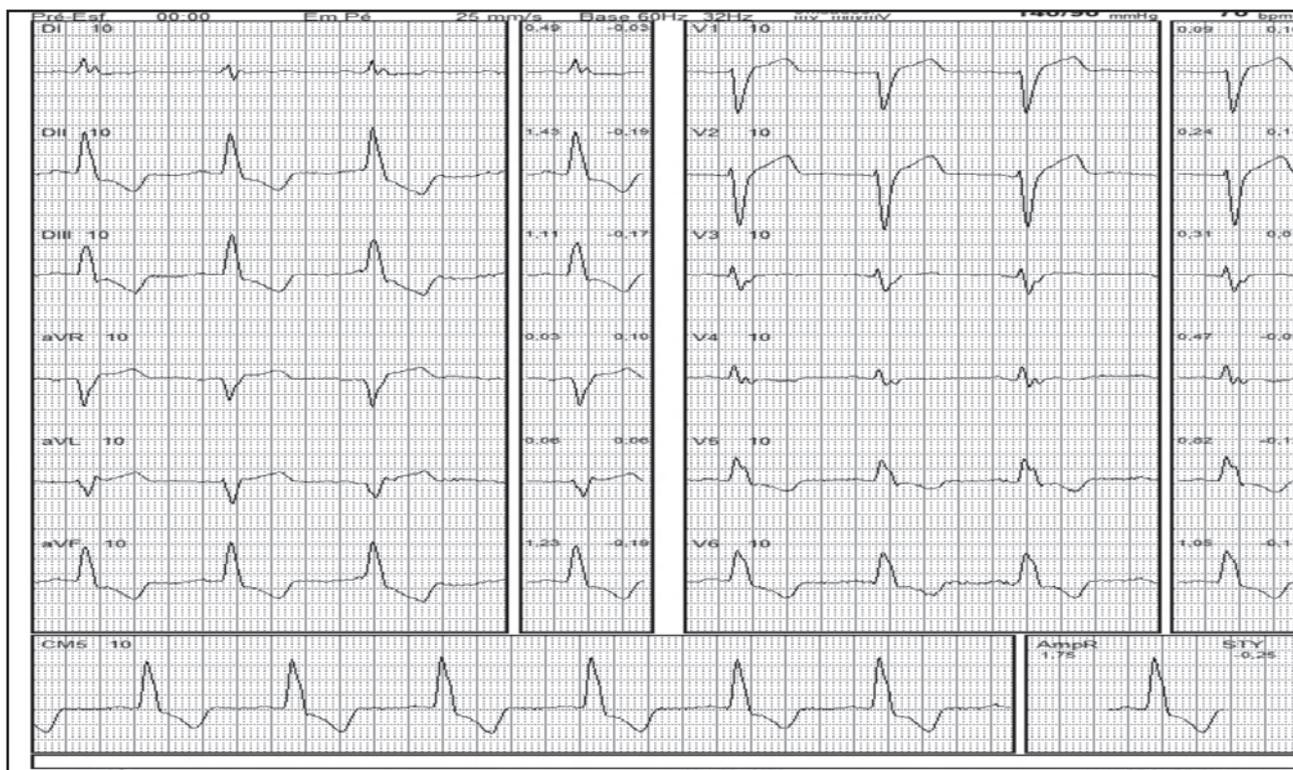


Figura 3
Bloqueio completo do ramo esquerdo em repouso em paciente com insuficiência cardíaca. Esta alteração eletrocardiográfica impossibilita a análise de isquemia miocárdica esforço-induzida.

Yamada et al.¹⁸ compararam o valor prognóstico da variabilidade RR, medida no Holter de 24h, com parâmetros da cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com I¹²³, em prever eventos (morte súbita, readmissão hospitalar) em pacientes com IC, sem uso de betabloqueador. Concluíram, após análise multivariada, que a cintilografia tem um valor prognóstico superior à variabilidade RR; porém a associação dessas duas variáveis identificou pacientes com mais alto risco para eventos adversos do que as duas variáveis separadas.

FC durante o exercício

Estudos demonstram que em pacientes sedentários, treinados e cardiopatas, as mudanças da frequência cardíaca (FC) que ocorrem no progredir do exercício físico, são decorrentes de uma diminuição do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático.¹⁹

A taquicardia inicial esforço-induzida depende principalmente da supressão vagal, enquanto que aumentos adicionais dependem de incrementos do sistema SNS de acordo com a intensidade do esforço.^{19,20} Em indivíduos normais, a FC aumenta progressivamente no decorrer do exercício dinâmico até o seu pico.

Em 1975, Ellestad et al.²¹ demonstraram que a resposta inapropriada da FC ao exercício máximo era um preditor de risco de eventos cardíacos adversos em cinco anos, com melhor valor prognóstico que as alterações do segmento ST. A resposta cronotrópica reflete a resposta do sistema autonômico ao exercício.²²

Carvalho et al.⁷ estudaram a relação entre a variação da FC (denominada pelo autor como reserva da FC: reserva da FC=FC no pico do esforço subtraída da FC em repouso) e o consumo de oxigênio (VO₂) máximo em pacientes portadores de IC e usuários de betabloqueador, com sua terapia otimizada ou não. Evidenciaram que existe uma relação fidedigna entre a reserva da FC e o VO₂ máximo nos pacientes com terapia otimizada, porém não observada nos pacientes não otimizados. Concluíram que a terapia otimizada melhora a função cardíaca durante o exercício.

Em outro estudo, Carvalho et al.²³ estratificaram os pacientes com IC em quatro grupos de acordo com a otimização do carvedilol (dose de 50mg/dia) e sensibilidade ao fármaco (dose que atingiu o betabloqueio, ou seja, FC entre 50bpm e 60bpm). Analisaram o comportamento da FC durante o teste cardiopulmonar do exercício e concluíram que o comportamento da FC entre os grupos que tinham FC

de repouso <60bpm e entre os grupos com FC >60bpm foi o mesmo, independente da dose do carvedilol.

Uma inadequada resposta da FC ao exercício é denominada de incompetência cronotrópica. A incompetência cronotrópica é uma manifestação da disfunção autonômica e um preditor de eventos cardíacos adversos e de mortalidade total em indivíduos saudáveis após ajuste de todas as variáveis, como: idade, alterações no segmento ST, grau de atividade física e outros fatores de risco para DAC.²⁴ Algumas hipóteses foram propostas como causa da incompetência cronotrópica:²⁴ 1) hiperatividade vagal compensatória; 2) *down regulation* do receptor beta-adrenérgico.

A hiperatividade vagal compensatória consiste em uma retirada vagal inadequada durante o exercício e alteração da resposta barorreflexa, prejudicando o aumento da FC em resposta ao exercício.²⁴ A estimulação vagal inadequada poderia ser decorrente do estímulo de mecanorreceptores ventriculares alterados por anormalidades contráteis em um ventrículo isquêmico.²⁴

Outra hipótese seria o *down regulation* do receptor beta-adrenérgico no nodo sinusal, levando a estímulo simpático crônico, como ocorre na IC.²⁴ O estado hiperadrenérgico, característico da IC, pode levar à incompetência cronotrópica, queda da resposta contrátil cardíaca às catecolaminas e diminuição da reserva simpática durante o exercício.³ Esses fenômenos são mais decorrentes de refratariedade ao estímulo autonômico do que por estímulo simpático inadequado.³ Como na IC já existe um estado hiperadrenérgico, os receptores simpáticos pós-sinápticos estão hiperestimulados em repouso, não respondendo bem à estimulação simpática ocasionada pelo exercício. Uma inadequada resposta da FC ao exercício tem sido associada com um risco duas vezes maior de mortalidade e eventos cardiovasculares.²⁵

Outras causas de incompetência cronotrópica na IC: depressão da reserva cronotrópica em decorrência do uso de medicação de ação cronotrópica negativa; e do comprometimento do sistema de condução/formação do estímulo.^{1,3}

Kallistratos et al.³ avaliaram o índice de reserva cronotrópica ($[(FC \text{ no pico do esforço} - FC \text{ de repouso}) / (220 - \text{Idade}) - FC \text{ de repouso}] \times 100$), em 100 pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida, com baixa capacidade funcional, com o objetivo de avaliar a correlação entre a fração NT do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e a resposta da FC ao exercício. Concluíram que tanto o NT-proBNP quanto o índice de reserva cronotrópica correlacionaram-se significativamente com o VO₂ máximo.

Essa relação direta entre resposta da FC ao exercício e o VO_2 máximo pode ser explicada por uma relação direta entre a FC e o débito cardíaco. Na IC, o débito cardíaco depende mais do aumento da FC do que o aumento do volume sistólico.³ A relação entre índice de reserva cronotrópica e VO_2 máximo suporta a hipótese de que o sistema nervoso autônomo tem um papel fundamental na capacidade funcional e na reserva cronotrópica.³ Uma baixa reserva cronotrópica pode representar uma deteriorização do quadro clínico da IC devido à exaustão do mecanismo compensatório autônomo ou refratariedade orgânica ao estímulo adrenérgico como consequência de uma estimulação simpática sustentada.³ Kallistratos et al.³ demonstraram também que a média do índice de reserva cronotrópica entre os pacientes que faziam uso de betabloqueador e aqueles que não faziam uso, foi semelhante.

A Figura 4 ilustra o comportamento da FC no esforço e na recuperação, e sua interação com o SNA.



Figura 4

Comportamento da frequência cardíaca em repouso, durante o exercício e durante a recuperação. Em repouso, observa-se interação entre o simpático e parassimpático com predomínio da atividade vagal. Na fase do exercício é caracterizada por inibição vagal e aumentos gradativos da atividade simpática. Na fase de recuperação, ocorre o retorno da atividade vagal com redução progressiva da atividade simpática até níveis pré-esforço.

FC de recuperação

O período de recuperação pós-esforço é caracterizado por um retorno aos padrões do repouso. A recuperação da FC no pós-esforço imediato é decorrente do retorno da atividade vagal com uma inibição progressiva do simpático no decorrer da recuperação até níveis semelhantes ao início do exercício.^{26,27} Pacientes com IC podem ter atenuação do sistema nervoso parassimpático levando a uma recuperação alterada da FC.³

A recuperação lenta da FC no pós-esforço reflete um inadequado retorno da atividade vagal cardíaca e tem se mostrado um bom marcador de eventos cardiovasculares tanto em cardiopatas quanto em indivíduos saudáveis.^{5,27,28} A relação entre FC de recuperação, mortalidade e prognóstico cardiovascular parece ser independente dos sintomas,²⁹ do tipo de protocolo de recuperação,³⁰ da fração de ejeção ventricular esquerda³⁰ e da severidade das lesões coronarianas à cineangiocoronariografia.³¹

Racine et al.³² avaliaram a FC de recuperação nos pacientes com IC, antes e após seis meses em uso de betabloqueador, e não evidenciaram diferença na FC do 1º, 2º e 3º minutos, mostrando que o betabloqueador não influenciou no balanço do tônus simpático e parassimpático durante a fase precoce da recuperação.

Von Kanel et al.³³ estudaram o comportamento da FC no 1º minuto da recuperação em pacientes com IC, e sugeriram que distúrbios comportamentais, como a personalidade tipo D (pacientes que experimentam sentimentos negativos contra si próprios, evitando interações sociais para prevenir desaprovação por outros), estão associados com redução da FC nessa fase, mostrando que constituintes psicológicos podem influenciar na diminuição do tônus vagal em pacientes com IC, contribuindo para pior prognóstico. Os autores postularam que, como níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) estão aumentados nos pacientes com IC e distúrbios comportamentais, a disfunção parassimpática (caracterizada pela FC no 1º minuto da recuperação alterada) poderia ser consequência da resposta inflamatória sistêmica.³³

Bilsel et al.³⁴ avaliaram a resposta anormal da FC no 1º minuto da recuperação em pacientes com IC. Após seu período de seguimento, verificaram que tanto a resposta anormal da FC na recuperação quanto à queda do VO_2 máximo foram os mais importantes marcadores de prognóstico em seus pacientes.

Sheppard et al.³⁵ realizaram estudo com 78 pacientes com IC em uso de betabloqueador, com o objetivo de avaliar o valor prognóstico da FC de recuperação em 30s, 60s, 90s e 120 segundos após o término do exercício. Verificaram que existia correlação significativa entre a FC de recuperação nos 90s e 120 segundos com o VO_2 máximo e que sua atenuação associou-se com índices aumentados de reinternação e pior prognóstico. Os autores sugerem como mecanismo responsável pela atenuação da FC de recuperação o aumento da atividade simpática associada com *down regulation* do receptor beta-1 adrenérgico, queda da atividade parassimpática e uma regulação anormal do barorreflexo cardiopulmonar.³⁵

Arena et al.³⁶ avaliaram 87 pacientes com IC compensada mostrando que a FC de recuperação no 1º minuto tem valor prognóstico nesses pacientes, apesar de o preditor de risco mais forte ter sido a inclinação VE/VCO₂. O ponto de corte para determinação desse prognóstico foi 6,5bpm, e os pacientes que apresentavam lentificação da FC de recuperação em valores menores que o corte eram aqueles com um menor VO₂ máximo, maior grau de disfunção ventricular, maior inclinação VE/VCO₂. A associação entre FC de recuperação lenta (menor que 6,5bpm) e inclinação VE/VCO₂ maior que 34,4 identificaram os pacientes com IC em risco de morbimortalidade ainda mais elevado do que aqueles com essas duas variáveis alteradas separadamente.

Conclusão

Há estudos suficientes para concluir que o teste de esforço não se limita apenas à análise de isquemia miocárdica esforço-induzida. Em portadores de insuficiência cardíaca, o comportamento hemodinâmico ao exercício e na fase de recuperação, e o VO₂ máximo são parâmetros de grande importância prognóstica que avaliam não só o tratamento como também a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

A busca por novos meios diagnósticos e terapêuticos para doença cardiovascular continua sendo um campo de muito interesse. Nos últimos anos, houve grande evolução nos métodos para se diagnosticar doenças e no modo de tratá-las; todavia, atualmente, tão importante quanto a avaliação diagnóstica é a avaliação prognóstica. Métodos de baixo custo e de fácil execução são sempre bem-vindos em virtude dos problemas apresentados pela rede pública de saúde. Na área da cardiologia, o teste de esforço preenche esse conceito e apresenta grande quantidade de informações para médicos e pacientes.

Portanto, sabendo extrair todas as informações do teste de esforço, ter-se-á uma grande ferramenta para promover melhor estratificação e manuseio clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado em Ciências Cardiovasculares de Leandro Rocha Messias pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010;V:pi-pf
2. Lainchbury JG, Richards AM. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;105:159-63.
3. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. Chronotropic and neurohumoral markers for the evaluation of functional capacity in patients with impaired left ventricular function. *Hellenic J Cardiol*. 2008;48:26-32.
4. Packer H. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*. 1992;340:92-95.
5. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:342-62.
6. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:S18-22.
7. Carvalho VO, Guimarães GV, Bocchi EA. The relationship between heart rate reserve and oxygen uptake reserve in heart failure patients on optimized and non-optimized beta-blocker therapy. *Clinics*. 2008;63:725-30.
8. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1725-733.
9. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial risk stratification. *Circulation*. 1988;78:969-79.
10. Hull SSJ, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*. 1994;89:548-52.
11. Lauer MS. Exercise testing for assessment of autonomic function. *Am Heart J*. 2002;144:580-602.
12. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Braz J Sports Med*. 2003;9:299-303.
13. Huikuri HV, Seppänen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikäheimo MJ, Castellanos A, et al. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:1836-844.
14. Anderson KP, Shusterman V, Aysin B, Weiss R, Brode S, Gottipaty V, for the ESVEM Investigators: Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring. Distinctive RR dynamics preceding two modes of onset of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:897-904.

15. Shusterman V, Aysin B, Weiss R, Brode S, Gottipaty V, Schwartzman D, et al. Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 2000;139:126-33.
16. Kleiger RE, Stein PK, Bigger Jr JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:88-101.
17. Brembilla-Perrot B, Ross M, Jacquemin L, Beurrier D, Houplon P, Danchin N. Analysis of heart rate variability before and at the moment of cardiac death. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1997;90:1477-484.
18. Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Ogita H, Hirata A, et al. Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:231-38.
19. Alonso DO, Forjaz CLM, Resende LO, Braga AM, Barreto ACP, Negrão CE, et al. Comportamento da frequência cardíaca e da sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício físico progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(6):787-92.
20. Nobrega AC, Araujo CG. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:37-41.
21. Ellestad MH, Wan MK. Predictive Implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation.* 1975;51:363-69.
22. Maddox TM, Ross C, Ho M, Masoudi FA, Magid D, Daugherty SL, et al. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Heart J.* 2008;156:736-44.
23. Carvalho VO, Alves RXR, Bocchi EA, Guimarães GV. Heart rate dynamic during an exercise test in heart failure patients with different sensibilities of the carvedilol therapy. *Int J Cardiol.* 2010;25:142:101-104.
24. Routledge HC, Townsend JN. Why does heart rate response to exercise predict adverse cardiac events? *Heart.* 2006;92:577-78.
25. Lauer M, Mehta R, Pashow F, Okin PM, Lee K, Marwick TH. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1280-286.
26. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-357.
27. Almeida MB. Frequência cardíaca e exercício: uma interpretação baseada em evidências. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2007;9:196-202.
28. Serra SM, Costa RV, Teixeira de Castro RR, Xavier SS, Nobrega AC. Cholinergic stimulation improves autonomic and hemodynamic profile during dynamic exercise in patients with heart failure. *J Cardiac Fail.* 2009;15:124-29.
29. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132:552-55.
30. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation.* 2001;104:1911-916.
31. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:831-38.
32. Racine N, Blanchet M, Ducharme A, Marquis J, Boucher JM, Juneau M, et al. Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of β -blocker therapy. *J Card Fail.* 2003;9:296-302.
33. Von Kanel R, Barth J, Kohls S, Saner H, Znoj H, Saner G, et al. Heart rate recovery after exercise in chronic heart failure: role of vital exhaustion and type d personality. *J Cardiol.* 2009;53:248-56.
34. Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J.* 2006;47:431-40.
35. Sheppard R, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery – a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. *Can J Cardiol.* 2007;23(14):1135-138.
36. Arena R, Guzzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(4):851:e7-e13.