



**Ministério da Educação  
Universidade Federal de São Paulo  
Campus Baixada Santista  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**KAREN DOS SANTOS MARIANO**

**ALTERAÇÕES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM  
ADULTOS ASMÁTICOS: REVISÃO NARRATIVA**

**SANTOS**

**2022**

KAREN DOS SANTOS MARIANO

**ALTERAÇÕES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM  
ADULTOS ASMÁTICOS: REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade  
Federal de São Paulo como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel  
em fisioterapia

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Milena  
Vidotto

Ficha catalográfica elaborada por sistema automatizado  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M333a Mariano , Karen dos Santos .  
ALTERAÇÕES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
EM ADULTOS ASMÁTICOS: REVISÃO NARRATIVA. / Karen dos  
Santos Mariano ; Orientadora Milena Vidotto. --  
Santos, 2022.  
31 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Fisioterapia) -- Instituto Saúde  
e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, 2022.

1. Variabilidade da frequência cardíaca . 2.  
Cronotropismo cardíaco . 3. Asmáticos . 4. Asma. 5.  
Frequência cardíaca . I. Vidotto, Milena , Orient.  
II. Título.

CDD 615.82

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, por me dar o dom da vida e a força para alcançar um lugar em uma universidade pública. Sendo a primeira da família a possuir uma formação acadêmica

Quero agradecer a minha mãe que me deu apoio emocional, econômico e físico em todos os momentos, sendo minha fonte de inspiração todos os dias. Ao meu pai por ser sempre firme e compreensivo com minha situação acadêmica. Agradeço a minha irmã Beatriz por ser minha defensora e amiga nos momentos ruins.

Agradeço a minha família por todas as orações e incentivos, em especial aos meus tios que sempre me acolheram com carinho. Ao João Pedro por ser meu ponto de paz e me ajudar a não desistir, e entender meus horários conturbados. Também quero expressar minha gratidão a Ana Baraúna, Amanda Miranda, Mariana Nobrega, Anny, Rocha, Debora Inocência e Amanda Sarah por me darem suporte em todo o processo acadêmico e estarem sempre dispostas a me ajudar em qualquer hora e momento.

Agradeço à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra. Milena Vidotto, que mesmo tendo muito trabalho nesse contexto epidêmico foi sempre solícita e disponível, sempre entendendo a minha situação.

Por fim, todo meu agradecimento a Rebeca Santos, Matheus Oliveira, Lilian Rezende, Agatha Oliveira e Guergollet. Por me ajudarem a diminuir o estresse de cada dia, me lembrando sempre da importância da minha saúde mental.

## RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma análise barata, de fácil utilização e que vem sendo muito utilizada na asma. Atualmente existem diversos estudos que realizam essa análise da VFC em asmáticos, para melhor entendimento da doença e sua gravidade. Estudos apontam que, em asmáticos, a atividade parassimpática aumentada é responsável pela broncoconstrição e aumento de secreção presentes da etiologia da asma. Porém, ensaios clínicos mostram resultados controversos em que, a atividade simpática está aumentada e a parassimpática diminuída, por conta disso o presente estudo emerge como uma revisão narrativa com o objetivo de identificar os artigos dos últimos vinte anos realizados com asmáticos adultos. Para filtrar esses artigos foram utilizados os descritores Cronotropismo cardíaco AND Asma, Heart Rate Variability AND Asthma, Heart Rate Variability / Variabilidade Cardíaca, frequência cardíaca AND asma, também foram excluídos os artigos que não se enquadraram nos critérios inclusão. Os artigos foram classificados em situações como repouso, durante situação de estresse e sono, gravidade da doença e atividade física. Observamos que a maioria dos artigos sinalizam para uma atividade parassimpática elevada em pacientes com asma não controlada, porém existem estudos que possuem divergência. Essa diferença de resultados pode se dar, provavelmente, por conta das diferenças individuais de equilíbrio do SNA nos grupos estudados ou por métodos de análise inadequados.

Palavras chave: Frequência Cardíaca, Sistema nervoso autônomo, Asma, Variabilidade da frequência cardíaca, asmáticos

## **ABSTRACT**

Heart rate variability (HRV) is an inexpensive, easy-to-use analysis that has been widely used in asthma. Currently, there are several studies that perform this analysis of HRV in asthmatics, for a better understanding of the disease and its severity. Studies indicate that, in asthmatics, increased parasympathetic activity is responsible for the bronchoconstriction and increased secretion present in the etiology of asthma. However, clinical trials show controversial results, in which sympathetic activity is increased and parasympathetic activity is decreased, so the present study emerges as an integrative review with the objective of identifying articles from the last twenty years carried out with adult asthmatics. To filter these articles, the descriptors Cardiac Chronotropismo cardíaco AND Asma, Heart Rate Variability AND Asthma, Heart Rate Variability / Variabilidade Cardíaca, frequência cardíaca AND asma were used, articles that did not meet the inclusion criteria were also excluded. The articles were classified into situations such as rest, during stress and sleep, disease severity and physical activity. We observed that most of the articles point to a high parasympathetic activity in patients with uncontrolled asthma, but there are studies that have divergence. This difference in results can probably be due to individual differences in ANS balance in the groups studied or due to inadequate analysis methods.

Key-words: Heart Rate, Autonomic nervous system, Asthma, Heart Rate Variability, Asthmatics

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	6
1.1.Revisão da Literatura.....	7
1.2.Justificativa.....	11
1.3.Objetivos.....	12
1.3.1.Geral.....	12
1.3.2.Específico.....	12
2.METODOLOGIA.....	12
3.RESULTADOS.....	14
4.DISSCUSSÃO.....	21
5.CONCLUSÃO.....	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

## 1. INTRODUÇÃO

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método de baixo custo e de fácil aplicabilidade que foi desenvolvido para avaliar as condições de controle do sistema nervoso autônomo (SNA) tanto para indivíduos doentes como saudáveis, a fim de identificar a presença de mau funcionamento fisiológico e outros riscos associados. Muitas condições podem levar à alteração da VFC, como a idade, alterações posturais, emoções, envelhecimento, doenças cardiovasculares, nível de atividade física e outros (AKSELROLD et al., 1981; NOVAES et al,2004, LOPES et al, 2013). Por se tratar de uma ferramenta que auxilia na compreensão da ligação entre a funcionalidade cardíaca e neural, sua aplicabilidade condiz com a prevenção e detecção de doenças (LOPES, 2013).

A VFC é um método de análise que vem sendo estudada a vários anos e sua compreensão para aplicabilidade clínica é analisada desde 1965. Atualmente, pesquisadores têm se aprofundado mais na relação entre a asma e a VFC, a fim de entender os impactos do SNA na etiologia da doença (LUTFI, 2015, VANDERLEI et al., 2009).

A asma é uma doença crônica, caracterizada por inflamação das vias aéreas com limitação variável e reversível ao fluxo de ar. Apresentam-se como sintomas variáveis a dispneia, sibilo, tosse/aperto no peito e limitação ao fluxo aéreo expiratório, que podem ser desencadeados por diversos fatores, como exposição a alérgenos ou irritantes, infecções respiratórias e realização de exercício físico. (PIZZICHINI, 2020; GINA, 2020). Segundo a base do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a asma é uma doença crônica que afeta cerca de 20 milhões de pessoas e causa, em média, 350.000 internações anualmente, no Brasil. Sendo considerada a terceira ou quarta causa de hospitalização pelo SUS.

Por se tratar de uma doença multifatorial a asma envolve, principalmente, disfunções no SNA. Esse sistema exerce grandes efeitos na regulação do calibre da via aérea, gerando broncodilatação e broncoconstrição na musculatura lisa (GARCIA DE ARAUJO,2014). Além de regular o calibre da via aérea, o SNA também realiza a função primária de manutenção do tônus da via aérea, na secreção de muco e alguns estudos sugerem relação com os quadros de exacerbação da doença. Com isso, pode-se afirmar que doenças cardiorrespiratórias crônicas acarretam em desajuste no balanço simpatovagal sobre a FC e, gerando, uma VFC reduzida (GARCIA DE ARAUJO, 2014).

## **1.1. REVISÃO DA LITERATURA**

A variabilidade da frequência cardíaca é um método de quantificação do ciclo cardíaco, ela se adapta aos estímulos metabólicos de cada ser humano, e por conta disso, está predisposta a variações feitas pelo Sistema Nervoso Autônomo (HARTIKAINEN et al.,1998). Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte Americana de Eletrofisiologia (1996) a associação dos ramos simpáticos e parassimpáticos do Sistema Nervoso Autônomo sob o miocárdio é o que propicia a variabilidade da frequência cardíaca.

O coração possui inervação intrínseca, portanto, pode regular seu ritmo, realizar a condução dos estímulos intracardíacos e se contrair. Tais funções são moduladas pelo controle autonômico, esse sistema é um meio que ajusta o organismo em resposta a mudanças posturais, estresse, exercícios, no âmbito da saúde e na presença de doenças. (HARTIKAINEN et al.,1998, MALLIANI, 2005) Para entendimento desse controle autonômico os autores Lima, Kiss (1999) relatam que a análise da Variabilidade da frequência Cardíaca é o mais atraente e promissor método, não invasivo, para avaliação desse sistema.

A VFC é um método de baixo custo e de fácil aplicabilidade que foi desenvolvido para avaliar as condições de controle do SNA tanto para indivíduos

doentes como saudáveis, a fim de identificar a presença de mau funcionamento fisiológico e outros riscos associados a doença pré-existente. Muitas condições podem levar à alteração da VFC, como a idade, alterações posturais, emoções, envelhecimento, doenças cardiovasculares, nível de atividade física e outros. A VFC também apresenta associações com a mortalidade e tem sido frequentemente utilizada para estratificar os pacientes com infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana dentre outras doenças, bem como definir prognóstico e outros riscos (AKSELROLD et al., 1981; NOVAIS et al.,2004)

Para aprofundar sobre o assunto da VFC, segundo Lopes et al. (2013), primeiramente é importante falar sobre a atuação do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o coração. O SNA é dividido em duas áreas: a simpática, que atua diretamente sobre o miocárdio, e a parassimpática que age no nó sinoatrial, miocárdio atrial e o nó atrioventricular. Portanto o SNA tem controle sobre o coração, pois este órgão é composto por células com ritmicidade própria, ou seja, células que conseguem gerar potenciais de ação. Desta forma, o aumento da atividade SNA parassimpático gera a diminuição da frequência cardíaca (FC) e o aumento da simpática gera aumento da FC (ALBERT, 2003).

Com base nessas alterações nos batimentos, causadas pelo SNA, Lutfi (2012) retrata que o estudo da variabilidade da frequência cardíaca emerge como um método de análise que avalia o espaço entre R-R, ou seja, computa os períodos entre cada onda R do eletrocardiograma, que muda sob o controle autonômico, com o intuito de avaliar como o SNA age sob o coração daquele indivíduo.

A grande quantidade de trabalhos realizados e a complexidade apresentada na análise dos seus índices incentivou a Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia formarem uma força tarefa com o objetivo de padronizar a nomenclatura utilizada, os seus índices e seus métodos de mensuração (LOPES et al.,2013)

A VFC pode ser mensurada de forma linear ou não linear. Se tratando da forma linear, a análise se dá por dois métodos, que são o domínio de tempo e o domínio de frequência. No primeiro deles são analisados a frequência cardíaca média (MHR) a raiz quadrada das diferenças quadradas médias dos intervalos RR sucessivo (RMSSD), a raiz quadrada das variâncias dos intervalos RR (SDNN), o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo (SDANN), e a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos (SDNNI). Já a análise por domínio de frequência inclui os parâmetros de potência total (TP), frequência muito baixa (VLF), frequência baixa (LF), alta frequência (HF), alta frequência normalizada (HF Norm), baixa frequência normalizada (LF Norm) e a relação LF/HF (LUTFI, 2012).

Conforme descrito por Lopes (2013) os componentes SDNN, SDNNI e SDANN refletem a atividade simpática e parassimpática. Já HF é um indicador da ação do nervo vago sobre o coração, LF é a atuação conjunta do sistema simpático e parassimpático, mas com predominância do simpático, segundo o autor a VFF e ULF são minimamente utilizadas pela falta de explicação estabelecida. Referente a variável TP o autor Lutfi (2012) define esse componente como o retrato da atividade autonômica geral.

A análise da VFC, para obtenção dos índices, pode ser feita utilizando dispositivos de mensuração, os principais são: eletrocardiograma (ECG), conversores analógicos e cardiofrequencímetros. Dentre os dispositivos descritos o cardiofrequencímetro se destaca por ser não invasivo, ter maior facilidade de aplicação, a possibilidade de uso em estudos de campo e uma maior segurança quando utilizado fora do ambiente ambulatorial como por exemplo em atividades desportivas. Porém, o ECG ainda sendo muito utilizado, apesar de apresenta limitações, de uso por se tratar de um instrumento de utilização ambulatorial, o seu alto custo e a complexidade do posicionamento dos eletrodos. (LOPES, 2013)

Portanto, a análise variabilidade da frequência cardíaca, atualmente, vem se mostrando um método prático e de baixo custo para avaliação das modulações autonômicas. Esse sistema está sendo usado com pacientes em condições de saúde

normais ou em situações patológicas. O estudo da VFC tem uma grande importância para os profissionais de saúde entenderem o curso que as patologias estão seguindo. Por se tratar de uma ferramenta que auxilia na compreensão da ligação entre a funcionalidade cardíaca e neural, sua aplicabilidade condiz com a prevenção e detecção de doenças (LOPES, 2013).

Diversos estudos mostram como a análise da VFC tem se mostrado importante na literatura para a análise de diversas doenças. A diminuição da VFC está relacionada a possíveis distúrbios em indivíduos sem patologias, previamente relatadas, e em pacientes com alguma patologia, mostrando assim a importância que o SNA tem na conservação do estado vital do indivíduo (VANDERLEI, 2009). Alguns estudos utilizam a VFC como preditor do agravamento ou da existência de alguma patologia, como por exemplo o estudo de Menezes Jr et al. (2004) que mostram a diminuição da VFC em hipertensos em comparação a normotensos.

Outros autores também utilizaram a VFC para analisar outras doenças como a aterosclerose, o infarto agudo do miocárdio e também distúrbios psicológicos (CARNETHON et al., 2002; NOVAIS et al., 2004; LONGHI et al., 2010). Também foram realizados muitos estudos analisando a VFC no asmático, o que nos motivou a fazer aprofundamentos no presente trabalho, que visa entender e realizar uma revisão narrativa sobre a variabilidade da frequência cardíaca no indivíduo asmático adulto.

Segundo o DATASUS (base de dados do Sistema Único de Saúde), a asma se trata de uma doença crônica que afeta cerca de 20 milhões de pessoas e causa, em média, 350.000 internações anualmente, no Brasil. Sendo considerada a terceira ou quarta causa de hospitalização pelo SUS. A Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva relata que a asma se define pela presença de “[...] sintomas respiratórios, como sibilos, dispnéia, opressão torácica retroesternal e tosse, os quais variam com o tempo e intensidade, sendo esses associados à limitação variável do fluxo aéreo” (ASSOBRAFIR, 2021).

A asma é uma patologia multifatorial, que envolve, principalmente, disfunções no SNA. Analisando pela face do sistema respiratório, o SNA, através das vias

simpáticas e parassimpáticas têm, respectivamente, grandes efeitos de broncodilatação e broncoconstrição na musculatura lisa das vias aéreas. Hashimoto et al (1996) traz a perspectiva de que se houver um aumento da atividade da via parassimpática o paciente tem uma disposição a um episódio agudo de uma crise de asma, pois este tipo de modulação produz hiper-reatividade brônquica.

Além de regular o calibre da via aérea, o SNA, em sua via parassimpática, também realiza a função primária de manutenção do tônus da via aérea e na secreção de muco, e, também, em muitos estudos sugerem sua atuação na fisiopatologia da asma sendo até mesmo associada, em alguns estudos, ao quadro de exacerbação da doença. Tendo em vista tais alterações, é correto afirmar que doenças cardiorrespiratórias crônicas acarretam em desajuste no balanço simpátovagal sobre a FC e, gerando, uma VFC reduzida (GARCIA DE ARAUJO et al., 2014).

Atualmente outros pesquisadores têm se aprofundado mais na relação entre a asma e a VFC, a fim de entender os impactos do SNA na etiologia da doença (LUTFI, 2015). Existem afirmações conflitantes sobre o assunto na literatura, alguns afirmam que no asmático, há maior predominância das modulações parassimpáticas (GOMES, 2013) e alguns afirmam que o sistema simpático é que possui a posição de principal modulador (GARCIA-ARAUJO et al., 2014).

No entanto, esses resultados controversos são muito comuns no estudo da VFC na asma, conforme relata Lufti (2015). O escritor ainda acrescenta que, mesmo com a discrepância de resultados encontrados na literatura, os textos existentes apontam para uma maior predominância de modulações parassimpáticas, e também demonstraram uma VFC menor. A presença desses resultados contraditórios pode ocorrer por conta de fatores ocultos como por exemplo o uso de determinado medicamento.

A alteração da frequência cardíaca é esperada em pacientes asmáticos como resultado da ativação do reflexo quimiorreceptor desencadeado por hipóxia / hipercapnia; estimulação simpática desencadeada pelo estresse do ataque de asma; e terapia com agonista beta-2. (LUTFI,2015)

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

A asma é uma doença muito recorrente no Brasil e no mundo, sendo a causa de internações e socorros de emergência. Uma grande dificuldade para o asmático é manter a doença controlada, mesmo com o uso da medicação diária e de resgate. E para entender melhor a patologia da doença, diversos pesquisadores realizaram análise da VFC no intuito de verificar qual via do SNA tem maior influência sobre o coração e analisar a variabilidade, que se estiver deprimida pode ser um sinal de mau controle da doença.

Porém, ainda existe divergência entre os estudos, motivando assim a realização deste trabalho, buscando um melhor entendimento sobre a relação entre a asma e a VFC, analisando a literatura atual.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 Geral**

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa sobre as principais alterações da VFC em indivíduos asmáticos.

### **1.3.2 ESPECÍFICOS**

Realizar uma revisão sobre os principais aspectos da VFC no asmático em relação ao repouso durante situação de estresse e sono, gravidade da doença e atividade física.

## **2. METODOLOGIA**

O presente trabalho foi elaborado no formato de revisão narrativa, analisando todos os artigos publicados nas maiores bases de dados atuais nos últimos 20 anos. Após a verificação foram selecionados os artigos que se enquadraram nos critérios pré-estabelecidos, a utilização dessas especificações teve como objetivo afunilar a pesquisa para ter resultados mais centralizados e focados em um determinado grupo. Os artigos escolhidos, passaram por uma nova revisão para aplicação dos critérios de exclusão. Após passar pelas etapas descritas anteriormente os textos foram resumidos e colocados na tabela para melhor entendimento e avaliação dos resultados.

Para encontrar os artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs, Scielo e o portal regional da BVS. Algumas bases de dados apresentaram resultados similares, pois trabalham de forma cooperativa. Como forma de otimizar a procura pelos textos os descritores aplicados foram Cronotropismo cardíaco AND Asma, Heart Rate Variability AND Asthma, Heart Rate Variability / Variabilidade Cardíaca, frequência cardíaca AND asma. A data de acesso, as bases de dados, foi dia cinco de julho de 2021, tendo sido consideradas somente artigos publicados até a data descrita anteriormente

Para conseguir afunilar melhor a pesquisa, como critérios de inclusão, somente foram aceitos artigos publicados nos últimos 20 anos, os que apresentavam resultados diretos sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Também se empregou outros critérios de inclusão com relação ao limite de idade dos pacientes nos artigos, sendo somente aceitos textos com população acima de 18 anos de idade.

Decidiu-se por excluir os artigos que fizessem uma correlação muito específica entre VFC com VEF1, também, os textos que analisaram a VFC sem apresentar os dados obtidos dos componentes espectrais, os artigos que não se apresentavam em língua inglesa ou portuguesa e aqueles em que o PDF não estava disponível para leitura. Tais exclusões foram necessárias para melhorar o entendimento dos dados apresentados nas tabelas e também para ser coerente com a proposta do projeto e seus critérios de inclusão

Considerando os resultados apresentados, a tabela principal foi subdividida, para que os artigos com características iguais pudessem focar próximos. Tal método foi utilizado para melhor avaliar os resultados e entender as variáveis dentro de cada subgrupo.

### **3. RESULTADOS**

Foram rastreados 151 artigos, utilizando como base o descritor “ Heart Rate Variability AND Asthma”, os quais estavam dentro da base de dados MedLine, com 148 textos, Lilacs, com 2 artigos e Scielo com apenas um artigo. Destes 151, somente vinte e três enquadraram-se nos critérios de inclusão, destes 14 foram excluídos, três por estarem duplicados, quatro por conta da falta do artigo em PDF para leitura, um que trazia somente a proposta de um ensaio clínico, quatro artigos que não apresentavam a VFC como principal objetivo e faziam correlações com outras variáveis mais específicas que ficavam fora da abrangência do trabalho e um por ser PDF restrito e que somente poderia ser aberto com a liberação do autor, porém até a data da escrita do presente trabalho o autor não respondeu ao contato. Para melhor entendimento é possível ver esse resultado na figura 1.

Estes nove artigos selecionados foram analisados, e para cada um foi criado um documento com o seu resumo prolongado. Neste resumo adicionou-se o nome do artigo em português e inglês, o nome dos autores, os componentes espectrais da Variabilidade da frequência cardíaca avaliados, a população estudada, objetivo do

estudo, intervenção e resultados obtidos. Mais adiante esses resumos foram condensados em uma tabela com ano de publicação e nome do autor, variáveis estudadas, objetivo do estudo e principais resultados encontrados com relação à VFC.

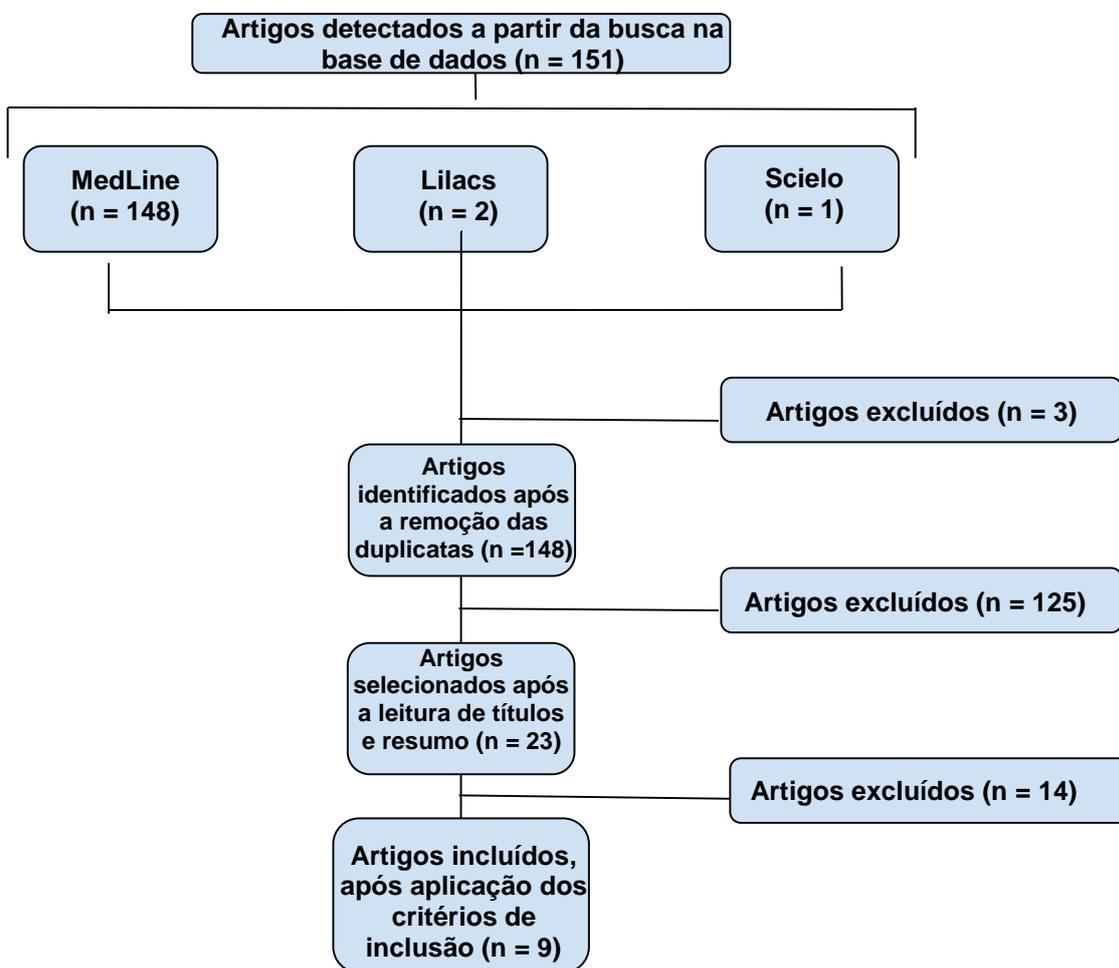


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na revisão

Com base nas características encontradas, e a síntese dos artigos na tabela, foi possível observar os artigos que possuíam fatores em comum. Portanto foi necessária a separação da tabela principal em três subgrupos. A primeira tabela contendo os artigos que utilizam somente a comparação entre asmáticos e não asmáticos, a segunda tabela contendo artigos que faz correlação entre a VFC e a

gravidade da asma e a terceira contendo a relação da VFC com asmáticos no exercício físico.

Os estudos selecionados tomaram o cuidado de excluir pacientes que possuíam outras comorbidades e retiraram as medicações por pelo menos algumas horas antes da aplicação do teste do eletrocardiograma, diminuindo assim o viés das pesquisas. Cada um possui um n° populacional diferente, porém a população asmática possui semelhanças etiológicas e só diferem no grau de gravidade da doença.

Na tabela 1 é possível encontrar os estudos que foram feitos com pacientes em repouso e sem realizar a separação por gravidade da asma, a divisão do grau da doença não foi feita tanto antes quanto depois da intervenção. É possível observar que em todos a VFC diminuída quando comparada com o grupo controle.

Na tabela 2 temos os estudos que fazem correlação entre a gravidade da asma e a VFC, nesses estudos existe uma controvérsia sobre qual via possui maior atuação sob coração nos níveis de controle da asma. Autores como Lutfi (2012) e Garcia- Araújo (2014) consideram que asmáticos com maior nível de controle possui aumento de modulações simpáticas e diminuição da modulação parassimpática, porém Lutfi (2015) já considera o oposto, que modulações parassimpáticas aumentadas e simpáticas diminuídas estão associadas a um maior nível de controle da asma.

Na tabela 3 temos os artigos que relacionam a variabilidade da frequência cardíaca com o nível de atividade física na asma ou a prática de alguma modalidade física específica. Com base nos textos apresentados é possível constatar que a prática da atividade física aumenta a VFC do asmático, sendo assim aumentando a sua qualidade de vida, conforme foi observado por Bidwell et al. (2012). Nos dois estudos foi apresentado que a modulação simpática era a mais presente no pré e pós exercício físico.

Tabela 1 - VFC em indivíduos asmáticos em repouso durante situação de estresse e sono.

Autor, ano	Objetivos	População	Variáveis da VFC estudadas	Principais resultados encontrados
Taghizadeha et al., 2019	Investigar o efeito do aumento da arritmia sinusal respiratória usando biofeedback de VFC (HRV-BF), no desempenho da espirometria e índices de VFC durante o estresse induzido pelo teste de Stroop Color-Word em pacientes asmáticos e voluntários saudáveis	Quarenta e quatro mulheres ( 22 asmáticas e 22 saudáveis) com idade entre 20-35 anos	O método de análise usado foi o SDNN, em que os valores de baixa frequência (LF, 0,04-0,15 Hz) e domínio de alta frequência (HF, 0,15-0,4 Hz) da VFC foram avaliados	Ao passar pelo período de estresse, o grupo asmático, apresentou maiores alterações na VFC do que o grupo controle. Já em análise basal, a VFC foi menor no grupo asmático em comparação ao grupo controle. Quanto aos valores de HF e LF, o estudo apresentou que eles foram diminuídos em asmáticos, que podem ser explicados pelos parâmetros inflamatórios elevados desses pacientes. Em relação ao Biofeedback-VFC, a sua utilização pode diminuir a suscetibilidade ao comprometimento pulmonar induzida pelo estresse.
Slyvka Y.I et al, 2017	O objetivo do estudo foi determinar o estado funcional do SNA em pacientes com asma em uso do Índice de atividade do sistema regulatório (RSAI) e investigar a	Foram avaliados 108 pacientes com asma brônquica em estado moderadamente grave, remissão instável.	Os parâmetros estatísticos avaliados da VFC incluíram: SDNN e RMSSD. A estrutura de onda do ritmo cardíaco foi avaliada por meio de TP (Potência Total), LF (Low Frequency); IC% (alta frequência); LF / HF (equilíbrio vagal simpático)	Pacientes com asma, em repouso, apresentaram diminuição significativa nas partes simpáticas e parassimpáticas em comparação com o grupo controle. O índice AMo (indicador da atividade do ramo simpático) foi significativamente maior em pacientes com asma. O parâmetro que reflete a mudança da regulação do ritmo cardíaco das estruturas nervosas

	relação entre o estado funcional do SNA e o curso clínico da asma.			periféricas para as centrais, IN, também foi aumentado em pacientes asmáticos, o que aponta para o estresse dos mecanismos adaptativos. Quanto à atividade das partes parassimpáticas da regulação, apenas o índice RMSSD foi significativamente reduzido em pacientes com asma em relação aos controles.
GUPTA et al., 2012	O objetivo central deste estudo foi avaliar a VFC em pacientes asmáticos, residentes de um local. A análise, também, foi elaborada para resolver o impasse da qualidade/quantidade da interação simpatovagal na musculatura brônquica	Trinta pacientes com asma, com idade entre 20-30 anos e trinta voluntários saudáveis foram recrutados para análise espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca	Foram analisados dois componentes espectrais da VFC, o componente HF e o LF, esses elementos foram vistos como LFnu (unidade normalizada de baixa frequência), HF nu (unidade normalizada de alta frequência) e razão LF/HF.	O componente LFnu foi significativamente mais baixo em pacientes asmáticos em comparação com o grupo controle, já o componente HF se mostrou mais alto, em asmáticos, mesmo quando medido em unidade absoluta ou normalizada. Como o componente HF representa indiscutivelmente o impulso parassimpático, ele estabelece que o tônus vagal é maior nos asmáticos em relação ao grupo controles. Com base nas informações colhidas foi possível perceber uma saída simpática central comprometida e tônus vagal aumentado em asmáticos levam a um desequilíbrio na interação simpatovagal na periferia e a uma maior propensão à obstrução das vias aéreas.

Cabiddu et al., 2012	<p>Medir o sinal da VFC e o sinal da respiração durante o sono de 8 pacientes com asma de difícil controle, com o intuito de investigar os efeitos da regulação nervosa autonômica nas atividades cardíacas e respiratórias no acoplamento cardiorrespiratório durante os diferentes estágios do sono</p>	<p>Foram recrutados 8 pacientes com asma de difícil controle, para investigar o controle do sistema nervoso autônomo das atividades cardíacas e respiratórias, e do acoplamento cardiorrespiratório durante os diferentes estágios do sono.</p>	<p>Os valores da potência de frequência muito baixa (VLF: 0,01-0,04 Hz) e da potência normalizada dos componentes LF e HF (LF nu e HFnu) foram obtidos pela decomposição do PSD em componentes espectrais únicos. Esses parâmetros, juntamente com a relação BF / AF, foram calculados para cada porção do sinal do tacograma.</p>	<p>O componente HF (parassimpático) teve uma maior atividade durante o sono profundo, e no sono REM houve aumento da atividade simpática, assim como encontrado no grupo saudável. Porém a variação do equilíbrio simpatovagal em direção ao componente simpático durante o estágio de sono profundo S3 e em direção ao componente parassimpático durante o sono REM não foi consistente com os resultados obtidos em indivíduos saudáveis.</p>
----------------------	---	---	--	---

Tabela 2- Associação do nível de gravidade da asma com as modulações no coração do asmático.

<b>A variabilidade da frequência cardíaca correlacionada com o grau de gravidade da asma</b>				
<b>Autor, ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>População</b>	<b>Variáveis da VFC estudadas</b>	<b>Principais resultados encontrados</b>
Lutfi, 2015	<p>O objetivo deste estudo foi comparar os padrões de VFC e modulações autonômicas cardíacas de asmáticos (EA) para indivíduos controle saudáveis (HS).</p>	<p>Oitenta indivíduos asmáticos (AS), sendo 41 homens e 39 mulheres, foram pareados por idade, gênero, peso e altura. O grupo controle foi composto por 40 indivíduos (22 homens e 18 mulheres) saudáveis (HS).</p>	<p>Escala logarítmica natural (Ln), potência total (TP), frequência muito baixa (VLF), frequência baixa (LF) e frequência alta (HF) foram usadas para avaliar a VFC. A baixa frequência normalizada (norma LF) e a alta frequência (norma HF) foram usadas para determinar as modulações simpáticas e parassimpáticas, respectivamente.</p>	<p>Os asmáticos controlados apresentam modulações simpáticas diminuídas e parassimpáticas aumentadas, ou seja, as potências TP, LF e HF foram maiores em pacientes com asma controlada, quando comparada a pacientes não controlados. Essa modulação parassimpática aumentada, têm provável correlação com a VFC aumentada em asmáticos controlados. O grau de controle da asma influencia o padrão de modulações autonômicas. No</p>

				entanto, os pacientes asmáticos controlados e não controlados, não demonstraram nenhuma diferença na VFC em comparação com voluntários do grupo controle saudável.
Lutfi, 2012	Examinar qual o padrão de modulação autonômica em asmáticos com base em estudos de curta duração da VFC	O estudo envolveu 100 pacientes asmáticos com idade variando de 20 a 40 anos	Foi utilizada a Frequência cardíaca média, fazendo a análise por SDNN e RMSSD os parâmetros do domínio da frequência incluem potência total (TP), frequência muito baixa (VLF), frequência baixa (LF), alta frequência (HF), baixa frequência normalizada (LFNorm), alta frequência normalizada (HF Norm) e relação LF/HF	A modulação simpática aumentada (norma LF e LF/HF) e a parassimpática deprimida (norma HF) são um sinônimo de um maior nível do controle da asma, o contrário também é verdadeiro. Além disso, os pacientes asmáticos com melhores funções ventilatórias têm o benefício da VFC aumentada, conforme indicado pelas correlações positivas significativas entre FVC e SDNN, RMSSD, TP, LF, HF.
Garcia-Araújo, 2014	Comparar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em asmáticos controlados e saudáveis voluntários para relacioná-lo com o volume expiratório	Este estudo transversal incluiu 24 voluntários entre as idades de 18 e 45 anos. Os critérios de inclusão para o grupo asma eram diagnóstico clínico e espirométrico de asma. O grupo controle era composto por voluntários sem história anterior de doenças e valores	A VFC foi analisada através dos domínios de tempo e frequência e análises não lineares, que foram calculadas para o supino posição, posição sentada e durante o M-RSA. Os índices verificados da frequência de HRV foram LF e HF, ambos foram descritos em unidades normalizadas (un). Além disso, o razão entre os dois espectros de frequência (LF / HF) foi	Houve diminuição de HF e um aumento de LF em pacientes asmáticos, com isso foi concluído que a asma em seu estado estável, induz uma predominância da modulação simpática e a redução dos ajustes devido a estimulação simpática e parassimpática da HR. Além disso, a gravidade da obstrução está associada com deficiências de ajustes de VFC devido a alterações posturais.

forçado no primeiro segundo (VEF1).	no espirométricos dentro da faixa normal	calculado para verificar o equilíbrio simpático-vagal	
-------------------------------------	--	---	--

Tabela 3 - Estudos que realizaram a análise da VFC com atividade física em indivíduos asmáticos.

Artigos que avaliaram a VFC durante o exercício físico praticado por asmáticos				
Autor, ano	Objetivos	População	Variáveis da VFC estudadas	Principais resultados encontrados
Tsai et al., 2010	São de visualizar o impacto da atividade física na variabilidade da frequência cardíaca em asmático. Pois a hipótese existente é que a atividade física moderada a vigorosa pode melhorar a VFC em asmáticos	Para este estudo foram recrutados 27 adultos do Departamento do centro médico em Taipei, Taiwan. Em contrapartida, 27 adultos asmáticos com idade e sexo semelhantes foram recrutados como grupo controle	Componentes de frequência separados de VFC foram obtidos incluindo LF, HF, LF / HF e TP. A densidade de potência dos componentes LF e HF foi calculada e expressa em unidades absolutas (ms <sup>2</sup> ) e unidades normalizadas (un)	A VFC do asmático melhora conforme pratica atividades físicas moderadas a vigorosas, pois foi observado que o aumento da TP está associado ao aumento da atividade física. Os resultados apresentados mostram que os valores espectrais de TP, LF, LF/HFun foram significativamente maiores em adultos saudáveis em comparação com pacientes asmáticos, independentemente do repouso ou exercício. No entanto, uma relação positiva entre a quantidade de atividade física moderada a vigorosa e LF (un) e uma relação negativa com HF (un), respectivamente, foi demonstrada apenas em pacientes asmáticos. Também não houve diferença na VFC entre pacientes asmáticos, que praticavam atividade física

				previamente, e o grupo controle.
Bidwell et al., 2012	O objetivo deste estudo foi avaliar se 10 semanas de treinamento de ioga podem melhorar a qualidade de vida e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com asma.	Dezenove sujeitos do sexo feminino, entre 20 e 65 anos de idade, com evidência clínica e funcional de asma leve a moderada avaliada por seu médico	Foram avaliados os valores da baixa frequência (LF-atividade simpática e parassimpática) e alta frequência (HF-mediação parassimpática e respiração) componentes relatados em unidades normalizadas. A razão $\log LF / HF$ também foi calculada. As potências de LF e HF foram calculadas usando um modelo de auto regressão.	Não houve mudanças na HFnu, LFnu e $\log LF / HF$ de repouso entre os grupos controle e grupo de treinamento de ioga, tanto antes como depois da intervenção. O grupo de ioga diminuiu a modulação parassimpática (HFnu) pré e pós-intervenção em resposta ao exercício isométrico de antebraço (IFE), enquanto o grupo controle não houve mudanças. Além disso, o grupo de ioga aumentou a modulação simpática (LFnu) e simpática ( $\log LF / HF$ ) durante IFE, sem alteração no grupo de controle. Com base no St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), foram observadas melhorias significativas na qualidade de vida com o treinamento de ioga das mulheres com asma.

#### 4. Discussão

Neste estudo realizamos uma revisão narrativa sobre as alterações da VFC em indivíduos asmáticos, observamos que existe controvérsia na literatura sobre a predominância da via parassimpática na asma. Grande parte dos artigos concorda

com a afirmativa de que a exacerbação da resposta broncoconstritora está diretamente ligada com o aumento de modulações parassimpáticas e a outra parte dos artigos apresenta que na asma o estímulo simpático é o mais presente e gerador dos sintomas.

Conforme apresentado nos resultados, criamos três tabelas que mostram a realidade controversa sobre o assunto da VFC no asmático. Na tabela 1 observamos estudos que fizeram comparação entre o grupo asmático e o grupo controle, trazendo resultados fazem correlação entre os grupos e não somente uma análise dos asmáticos em geral para ver qual via do SNA possui maior impacto.

O estudo de Taghizadeha et al. (2019) relata que os valores de HF e LF estão aumentados em comparação com o grupo controle, porém não retrata qual das variáveis espectrais é mais influente no asmático. Trazendo somente uma análise mais geral sobre o assunto, e focando no aumento ou redução da VFC. Essa foi a metodologia adotada pelo estudo, pois o objetivo principal era ver como o tratamento com Biofeedback de VFC funcionaria em pacientes asmáticos.

Outros autores, fazem as duas análises, não somente olhando para o grupo totalitário da asma e também analisando qual via do SNA tem maior influência no asmático em comparação com o grupo controle (SLYVKA et al., 2017; GUPTA et al, 2012). Estes estudos apresentaram resultados conflitantes. No estudo de Slyvka et al. (2017) com asmáticos em estados moderadamente graves e graves a resposta da via simpática foi aumentada e a parassimpática diminuída em pacientes asmáticos em relação ao grupo controle. Por outro lado, no estudo feito por Gupta (2012), com pacientes asmáticos de uma região específica, os resultados foram opostos, mostrando que o componente HF (que revela o impulso parassimpático) possui maior influência e o componente LFnu (representa o impulso simpático) uma menor influência sobre os pacientes asmáticos.

Outro estudo entra em concordância com o estudo de Gupta (2012), em que a atividade parassimpática possui maior influência sobre o asmático, de difícil controle, durante o sono mais profundo, diferentemente do grupo controle. O autor revela que

essa variação de equilíbrio simpátovagal não foi vista nos pacientes do grupo controle (Cabiddu et al., 2012).

Analisando a tabela 1 isoladamente, é possível perceber que somente um dos estudos mostrou um controle autonômico simpático mais elevado, enquanto os outros apresentaram valores parassimpáticos mais elevados, isto pode ocorrer por conta de diversos fatores intervencionais na análise dos pacientes estudados. O autor Lutfi (2012) também retrata que a possível causa da discrepância de resultados se deve, provavelmente, por conta das diferenças individuais de equilíbrio do SNA nos grupos estudados ou por métodos de análise inadequados.

O estudo de SlyVika et al. (2017) somente difere dos outros em sua metodologia de separação dos pacientes segundo o nível de estresse do SNA, e para essa análise a utilização do método RSAI, porém o estudo não fez uma análise detalhada da bibliografia para fazer comparação dos seus resultados. Mas seus métodos de avaliação, inclusão de pacientes e retirada do uso de medicamentos anti-asma foram semelhantes aos outros estudos apresentados na tabela 1.

Analisando a tabela 2, é possível constatar que em todos os estudos existe uma maior variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com asma controlada, sendo sua oposição, também, verdadeira. Portanto pacientes com asma não controlada possuem uma VFC menor, quando comparados com o grupo controle.

Porém, na tabela 2 também é possível encontrar resultados controversos. O autor Lutfi (2015) relata que nos seus estudos os asmáticos não controlados possuem atividade simpática aumentada e parassimpática diminuída. Diferentemente do que retrata Lutfi (2012) e Garcia-Araújo et al. (2014), que revelam em seus estudos que uma modulação simpática elevada e parassimpática reduzida são sinônimos de um maior controle da asma. Portanto, segundo os dois autores citados anteriormente, o resultado para asmáticos não controlados, é de que a modulação parassimpática elevada está diretamente ligada à exacerbação da doença.

Este fator, da exacerbação ligada ao estímulo parassimpático, pode ser interpretado como uma má resposta de pacientes com asma não controlada aos medicamentos, segundo Lutfi (2015).

O desencontro nos resultados é analisado pelos próprios autores, Lutfi (2015) denota que seus resultados são controversos com algumas literaturas. Todavia, o estudo de 2015 possui uma diferença significativa aos autores Lutfi (2012) e Garcia-Araújo et al. (2014), pois em sua análise ele preferiu considerar os ajustes para FCM e AAT (Tratamento anti asma) ao comparar o grupo asmático e não asmático.

Já na terceira tabela, o estudo de Tsai et al. (2010) analisou diversos espectros da VFC e um deles foi a TP (atividade autonômica geral), que mostrou um aumento conforme a intensificação da prática da atividade física. Isso retrata que a atividade física, moderada ou intensa, melhora a VFC do indivíduo asmático em comparação ao saudável. O estudo introduzido por Bidwell et al., 2012 não fez análise da medida espectral, portanto não é possível fazer a correlação. Porém, o segundo estudo fez registros das modulações Parassimpáticas e simpáticas, constatando que o treino de ioga com asmáticos traz uma resposta de diminuição da modulação vagal e aumento da modulação simpática conforme a prática do exercício. Seguindo a mesma linha de resultados o autor Tsai et al (2010), também constata que o exercício físico tem uma relação positiva com o sistema simpático e negativa com o parassimpático.

Porém os resultados de Tsai et al. (2010), também fizeram análise do paciente em repouso, e constataram um maior valor nas modulações espectrais de LF. Esse relato contradiz os estudos apresentados anteriormente, em que a modulação parassimpática era aumentada. O fato da modulação simpática estar aumentada pode ter correlação com o grau de controle de asma destes pacientes, visto que alguns deles já praticavam atividades físicas previamente. E fazendo correlação com os estudos de Lutfi (2012) e Garcia-Araújo et al. (2014), é possível enxergar que um maior nível de controle da asma está relacionado com mais ativação da via simpática, em repouso.

## 5. CONCLUSÃO

Com base nos fatos apresentados é possível concluir que, mesmo com resultados controversos, a maioria dos artigos denotam uma predominância parassimpática diretamente relacionada à exacerbação da doença, atingindo o objetivo de averiguar os aspectos da VFC no asmático. Porém ainda são necessários maiores estudos, utilizando os mesmos métodos que os artigos que divergem da maioria, para analisar se a resposta simpática elevada é reprodutível em outros grupos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.S.G. **Ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em indivíduos com asma controlada.** 2014. 81 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2014.

BIDWELL, A.J, et al. **Kanaley.***The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, p.749-755. Ago, 2012.

CABIDDU, R et al. Cardiorespiratory coupling during sleep in difficult-to-control asthmatic patients. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference**, California, vol.2012, p.3652-3655, ago 2012

CAMM, A. J. et al. 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**. London, v. 93, p. 1043-1065, Mar 1996.

CARNETHON M.R, et al. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. **Am Heart J**. Chapel Hil, v. 143, p.808-813, mai 2002.

GLOBAL initiative for asthma. **Gina Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, 2020. Disponível em:<[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).> Acesso em: 05 jan. 2022

Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Ferneda VS, Silva GA, et al. **Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children**. J Asthma. São Paulo, v. 50, p. 608-613, ago 2013.

GUPTA, J, et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients. **Indian journal of physiology and pharmacology** vol.56, p.330-336, out, 2012

HARTIKAINEN, J.E.K; TAHVANAINEN, K.; KUUSELA, T.A. Short term measurement of heart rate variability. In: Malik, M. **Clinical guide to cardiac autonomic tests**. Kluwer Academic: London, p. 149-76.1998.

HASHIMOTO A, MAEDA H & YOKOYAMA M. Augmentation of parasympathetic nervous function in patients with extrínseco brônquica asma. **Kobe Journal of Medical Sciences**. KOBE, JAPAN. v.42, p. 347-359. 1996

Lehrer PM et al. **Biofeedback treatment for asthma**. Chest, v.126, p.352-361, ago, 2004

LIMA, J.R.P.; KISS, M.A.P.D. Limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Bras Ativ Fís e Saúde**, Florianópolis. 29-38 1999. Disponível em: <<https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/1020>> Acesso em: 5 jan. 2022

LOPES, P.F.F., et al. **Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Revista Neurociências**. Natal, v.21, p.600–603, 2013

LUTFI M.F. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. **BMC pulmonary medicine**, Khartoum, v.15, p.119, 2015

Lutfi MF. Modulações autonômicas em pacientes com asma brônquica com base na variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo. **Lung India.**, Sudan, v. 29, p.254-258, set. 2012

MACHADO M.G.R, et al. ASSOBRAFIR (Associação Brasileira de fisioterapia cardiorrespiratória e fisioterapia em terapia intensiva), Cartilha informativa sobre asma, São Paulo. Disponível em: <<https://assobrafir.com.br/cartilha-informativa-sobre-asma>> Acesso em: 5 jan. 2022

MALLIANI, A. Heart rate variability: from bench to bedside. **European journal of internal medicine**, v.16, n.1, p.12–20, fev. 2005.

MENEZES Jr A.S, MOREIRA H.G, DAHER M.T. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com

inibidores da enzima conversora da angiotensina II. **Arq Bras Cardiol**. Rio de Janeiro, v .83, p.165-168, ago 2004

NOVAIS L.D, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Rev Bras Fisioter**. Brasil, v.8, p. 207-213, dez 2004.

PIZZICHINI MM, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. **J. bras. Pneumol**, Brasil. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.> Acesso em: 05 jan. 2020

Slyvka YI, et al. Comprehensive assessment of autonomic dysfunction in patients with asthma using the regulatory systems activity index. **Wiadomosci lekarskie**, Poland, v.70, p.1061-1066. 2017

TAGHIZADEH N, ESLAMINEJAD A, RAOUFY MR. Protective effect of heart rate variability biofeedback on stress-induced lung function impairment in asthma. **Respir Physiol Neurobiol**. Tehran, v.262, p.49-56, jan. 2019.

TSAI, Y.S., LAI, F.C., CHEN, S. R., & JENG, C. The influence of physical activity level on heart rate variability among asthmatic adults. **Journal of clinical nursing**., Taiwan, v.20, p.111–118, jun 2010

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**. São Paulo, v. 24, n. 2, p. 205-217. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>>. Acessado em: 4 Dezembro 2021, Set 2009.