



Correlação entre atividade vagal cardíaca e capacidade funcional em indivíduos com doença arterial periférica^a

Correlation between vagal cardiac activity and functional capacity in individuals with peripheral arterial disease

Ana Flávia Ferreira^{1*} ; Danielle Aparecida Gomes Pereira² ; Ana Paula Ferreira³ 

Resumo

Introdução: Doença arterial periférica (DAP) é caracterizada pela obstrução ao fluxo sanguíneo principalmente em membros inferiores (MMII), tendo como sintoma clássico a dor, principalmente em panturrilhas, glúteos e coxas durante a deambulação, definido como claudicação intermitente (CI). Indivíduos com DAP comumente experienciam redução de capacidade funcional, podem apresentar alteração da atividade vagal cardíaca e maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares. **Objetivo:** Verificar a correlação entre capacidade funcional e atividade vagal cardíaca em indivíduos com DAP. **Métodos:** Trata-se de um estudo piloto transversal em que participaram 12 indivíduos de ambos os sexos, com índice tornozelo-braço (ITB) $\leq 0,90$ em repouso. A capacidade funcional foi avaliada através do Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) e a atividade vagal cardíaca por meio do Teste de Exercício de 4 segundos (T4s). **Resultados:** A amostra do estudo foi composta por 12 indivíduos adultos, predominante do sexo feminino (9/75%), com média de idade $56,55 \pm 8,15$ (média \pm desvio padrão). Foi encontrada correlação moderada positiva ($r=0,64$; $p<0,05$) entre atividade vagal cardíaca e capacidade funcional. **Conclusão:** Os achados do presente estudo contribuem com o corpo de conhecimento da área ao evidenciar correlação positiva moderada entre capacidade funcional e atividade vagal cardíaca, demonstrando a importância da investigação precoce do sistema nervoso autônomo de indivíduos com DAP, em especial do ramo parassimpático, a fim de rastrear um possível comprometimento subdiagnosticado, detalhar prognóstico e determinar condutas individualizadas.

Palavras-chave: Doença Arterial Periférica; Sistema Nervoso Parassimpático; Teste de Esforço.

Abstract

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is characterized by blood flow obstruction mainly in the lower limbs (lower limbs), with the classic symptom of pain, mainly in the calves, glutes and thighs during ambulation, defined as intermittent claudication (IC). Individuals with PAD commonly experience reduced functional capacity, may present alterations in cardiac vagal activity and a higher risk of mortality from cardiovascular causes. **Aim:** To verify the correlation between functional capacity and cardiac vagal activity in individuals with PAD. **Methods:** This is a cross-sectional pilot study in which 12 individuals of both sexes participated, with ankle-arm index (ABI) ≤ 0.90 at rest. Functional capacity was assessed using the Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) and cardiac vagal activity using the 4-second exercise test (T4s). **Results:** The study sample consisted of 12 adult individuals, predominantly female (9/75%), with a mean age of 56.55 ± 8.15 (mean \pm standard deviation). A moderate positive correlation ($r=0.64$; $p<0.05$) was found between cardiac vagal activity and functional capacity. **Conclusion:** The findings of the present study contribute to the body of knowledge in the area by evidencing a moderate positive correlation between functional capacity and cardiac vagal activity, demonstrating the importance of early investigation of the autonomic nervous system of individuals with PAD, especially in the parasympathetic branch, in order to trace a possible impairment underdiagnosed, detail prognosis and determine individualized behaviors.

Keywords: Peripheral Arterial Disease; Parasympathetic Nervous System; Exercise Test.

^aApresentação dos dados em evento:
20º Congresso Sabincor de Cardiologia,
18 e 19 de novembro de 2022.

¹Hospital das Clínicas (HC), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

³Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

Como citar: Ferreira AF, Pereira DAG, Ferreira AP. Correlação entre atividade vagal cardíaca e capacidade funcional em indivíduos com doença arterial periférica. ASSOBRAFIR Ciênc. 2023;14:e46047. <https://doi.org/10.47066/2177-9333.AC.2022.0056>

Submissão em: Maio 07, 2022

Aceito em: Janeiro 24, 2023

Estudo realizado em: Hospital das Clínicas (HC), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Aprovação ética: CAAE 79883817.4.0000.5149 da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 79883817.4.0000.5149), nº 2.430.238. CAAE 79883817.4.3001.5103 da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF - SUPREMA), nº 2.567.767.

***Autor correspondente:** Ana Flávia Ferreira. E-mail: anaflaviaferreiraf@gmail.com



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) e distribuído sob a licença Creative Commons Attribution NonCommercial ShareAlike License, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado e de forma que não indique endosso ao trabalho feito. Adicionalmente, qualquer trabalho derivado deverá ser publicado sob a mesma licença.



INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) é uma doença multifatorial, sabidamente subdiagnosticada e que representa um grave problema de saúde pública. Estima-se que em 2015 existia um número total de 236,62 milhões de pessoas com a doença, entre as quais 72,91% habitavam países de renda média, sendo a prevalência aumentada de acordo com envelhecimento¹.

A DAP é caracterizada pela obstrução ao fluxo sanguíneo a nível periférico, especialmente em artérias de membros inferiores tendo como resultado a redução na chegada de oxigênio e nutrientes ao tecido periférico, resultando em isquemia de membros inferiores². Sintomatologicamente apresentada como dor em panturrilhas, coxas e glúteos que surge durante a caminhada, culminando em claudicação intermitente (CI) e exigindo a interrupção do exercício para recuperação³.

A CI durante a realização de atividades físicas e exercícios físicos é apontada como fator preponderante na redução da qualidade de vida e da capacidade funcional, acrescentando um grande fator de risco cardiovascular ao quadro desses indivíduos, o sedentarismo⁴. Desse modo, faz-se importante a avaliação da capacidade funcional, podendo essa ser realizada através de testes de fácil aplicação e baixo custo, como o Incremental Shuttle Walk Test (ISWT)⁵.

Indivíduos com DAP possuem maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e de morte eminente em decorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral⁶. Como fator agravante, esses indivíduos podem apresentar alteração da atividade vagal cardíaca, com predominância de ação do sistema nervoso autônomo simpático e redução do tônus vagal, obtendo resposta cronotrópica inadequada durante a realização e recuperação de exercício^{6,7}.

Considerando-se a complexidade da DAP e os dados apresentados anteriormente, faz-se necessária a avaliação da atividade vagal cardíaca em indivíduos com DAP, essa que pode ser feita através de testes autônômicos de fácil realização e baixo custo de aplicação que permitem análise do funcionamento fisiológico e patológico do sistema nervoso autônomo sob o sistema cardíaco⁸. Neste contexto, destaca-se o Teste de 4 segundos (T4s), um teste que permite a análise fisiológica, clínica isolada do ramo parassimpático sob a atividade vagal cardíaca, facilitando diagnóstico e intervenção terapêutica precoces⁸.

O T4s é um teste fidedigno, validado farmacologicamente no estudo de Araújo et al.⁹, o qual demonstrou redução do incremento da frequência cardíaca (FC) durante os 4 segundos de realização do teste quando realizado bloqueio do ramo parassimpático através da atropina e sem influência quando realizado bloqueio beta-adrenérgico pelo propranolol^{10,11}. A base fisiológica para execução e avaliação através do T4s é o transiente inicial rápido da FC (transição repouso-exercício-

repouso), que como mostrado no estudo de Araújo¹², é intimamente dependente da ativação vagal. O T4s é um teste não invasivo, de fácil execução e baixo custo para aplicabilidade, que permite análise do sistema nervoso autônomo durante atividade dinâmica e não só estática, aproximando-se ao contexto diário dos indivíduos a serem avaliados⁸.

Desse modo e considerando o exposto, o objetivo do presente estudo foi verificar possível correlação entre capacidade funcional e atividade vagal cardíaca de indivíduos com DAP.

MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um estudo piloto transversal. Participaram 12 indivíduos com diagnóstico de DAP, limitados por CI (Estágio II da Classificação de Fontaine), recrutados em hospitais de ensino das cidades de Belo Horizonte e Juiz de Fora. Foram incluídos indivíduos com idade superior a 40 anos e com índice tornozelo-braço (ITB) $\leq 0,90$ em repouso. Para ser elegível para o estudo o participante não poderia apresentar diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) recente, doenças respiratórias, dor limitante de origem não vascular, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controladas, doença renal crônica diagnosticada, histórico de embolia pulmonar recente, alterações neuromusculares que limitassem a realização do teste de avaliação da capacidade funcional, tolerância ao exercício primariamente limitada por outros fatores além do sintoma claudicante.

Após esclarecimentos dos procedimentos, todos os participantes leram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 79883817.4.0000.5149) e da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA (CAAE 79883817.4.3001.5103).

Procedimento de coleta de dados

Anamnese e antropometria

Inicialmente foi realizada uma anamnese contendo dados de histórico clínico, a fim de identificar os critérios de inclusão e de não inclusão. Após anamnese, os indivíduos foram submetidos a avaliação antropométrica a fim de realizar o cálculo de índice de massa corporal (IMC), considerando o cálculo como peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura em metros (Kg/m²). A altura foi medida em centímetros em uso de um estadiômetro com precisão milimétrica (Sanny, Brasil) e o peso corporal verificado em uma balança de peso Digital (Welmy, Brasil), com precisão de 0,1 kg.



Incremental Shuttle Walk Test (ISWT)

A capacidade funcional foi avaliada pelo ISWT, que é um teste progressivo realizado em um percurso com total de 10 metros, sendo 9 metros demarcados entre dois cones e 50 centímetros ao redor de cada cone. O teste é composto por 12 níveis ditados por sinais sonoros, cada um com duração de um minuto e aumento da velocidade de deslocamento de 0,17 m/s. Foram dadas instruções que os participantes deveriam dar voltas consecutivas em torno de ambos os cones até a fadiga, presença de sintoma claudicante limitante e incapacidade de manter o ritmo de deslocamento estabelecido por sinais sonoros, o teste seria interrompido caso o participante atingisse 85% da FC máxima^{13,14}. A variável de interesse do ISWT foi a distância total percorrida.

Teste de exercício de 4 segundos

O índice vagal cardíaco (IVC) foi obtido através da realização do T4s. Inicialmente foram aferidos dados vitais de FC, pressão arterial e saturação periférica de oxigênio, com monitorização em eletrocardiograma (ECG) com derivação CM5 ou CC5, sendo os dados computados no programa PowerLab com taxa de amostragem de 1000 Hz. O teste, de simples execução, foi realizado em 12 segundos de apneia, sendo realizado duas vezes. Para realização do teste foi usada uma bicicleta ergométrica, sem carga e com cilindro que permitia ajuste de altura. Após adaptação do participante na bicicleta foram dadas as instruções para realização do teste, sendo definidas basicamente em quatro comandos: a) puxar o ar rápido e de forma profunda; b) no 4º segundo pedalar rápido e forte; c) no 8º segundo parar de pedalar; d) no 12º soltar o ar¹⁵. O cálculo do IVC foi realizado conforme demonstrado na Figura 1¹⁶.

O cálculo do IVC considera a razão entre o RRB, que é o intervalo RR imediatamente antes da realização do exercício ou o imediatamente após o início, sempre considerando o mais longo, e o RRC, que é o intervalo mais curto durante a realização do exercício, comumente o último antes da finalização do exercício¹⁵. Os valores de referência do IVC são estabelecidos de acordo com a faixa etária¹⁷.

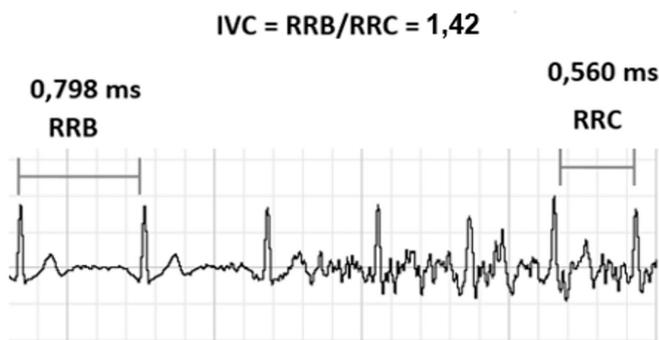


Figura 1. Identificação e medida dos intervalos RRB, RRC e cálculo do IVC.

Fonte: Ferreira et al., 2016.

Análise estatística

Os dados estão apresentados como média e desvio-padrão. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A correlação entre o IVC obtido pelo T4s e a distância total percorrida no ISWT foi realizada pelo coeficiente de correlação de Pearson, considerando um alfa de 5% para significância estatística.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por indivíduos adultos, predominante do sexo feminino (9/75%), com média de idade 56,55±8,15 (média±desvio padrão). As características demográficas e clínicas da amostra estão demonstradas na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos a partir da realização dos testes. A média dos cálculos do IVC obtidos através da realização do T4s. Em relação ao ISWT, foi verificada média de distância máxima de caminhada em metros (215,33±139,86).

A análise dos dados através da correlação de Pearson, considerando um alfa de 5% para significância estatística, resultou em correlação moderada positiva (r=0,64; p<0,05) entre capacidade funcional e IVC, avaliado pelo T4s.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra (n=12).

Variáveis	Média± Desvio Padrão
Peso (kg)	73,87±11,78
Altura (m)	1,55±0,06
IMC (kg/m ²)	30,76±6,02
ITB D	0,84±0,32
ITB E	0,72±0,23

Legenda: IMC (índice de massa corporal); ITB (índice tornozelo-braço); D (direita); E (esquerda).

Tabela 2. Dados relativos a capacidade funcional e da atividade vagal cardíaca dos indivíduos (n=12).

Variáveis	Média±Desvio Padrão
IVC	1,19±0,10
ISWT Distância total percorrida (m)	215,33±139,86
ISWT Previsto (m)	393,54±140,13
ISWT FC Inicial (bpm)	79,22±9,13
ISWT FC Final (bpm)	104,78±19,55

Legenda: IVC (índice vagal cardíaco); ISWT (Incremental Shuttle Walk Test); FC (frequência cardíaca).



DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo verificaram correlação moderada positiva entre IVC e capacidade funcional em indivíduos com DAP. Apesar de não ser um objetivo do estudo, os achados evidenciaram redução da atividade vagal cardíaca, quando comparados os resultados de IVC obtidos ao valor da média de referência ($1,41 \pm 0,20$) apresentado por Araújo et al.¹⁷ considerando a faixa etária correspondente, observa-se menor resultado de IVC entre os indivíduos do presente estudo.

Os fatores de risco para DAP, assim como das demais doenças cardiovasculares, são bem estabelecidos, entre eles estão principalmente o tabagismo, sedentarismo, hipertensão, diabetes mellitus (DM) e hiperlipidemia, fazendo-se necessário a identificação precoce da população com esses fatores de risco, permitindo rápida intervenção e aconselhamento quanto a mudança de hábitos de vida^{18,19}.

A fisiopatologia da DAP é explicada através de mecanismos complexos e que interagem entre si. Encontram-se associados à doença, além dos fatores de riscos já mencionados, a presença de aterosclerose, principal responsável pela obstrução ao fluxo sanguíneo, somando-se a disfunção vascular. A disfunção vascular é explicada pelo aumento do enrijecimento arterial, redução da produção de óxido nítrico, redução da vasodilatação e aumento do estresse oxidativo²⁰. O estudo de Germano-Soares et al.²¹ destaca a complexidade da doença vascular ao identificar que o enrijecimento arterial, aspecto importante da DAP, está presente também a nível central e possui relação significativa e negativa com a modulação autonômica cardíaca.

De acordo com Castro et al.⁸, alterações na modulação autonômica cardíaca podem estar relacionadas a condições patológicas, associadas a maior chance de desenvolvimento de arritmias e maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares. Joven et al.²² identificaram que a alteração autonômica relacionada à recuperação inadequada da FC após a realização de exercícios físicos é um fator que aumenta o risco de morte súbita.

Estudos mostram que hábitos de vida não saudáveis, como tabagismo e sedentarismo, evento cardíaco prévio e presença de outras doenças, como DM, podem estar relacionadas a alterações na modulação autonômica cardíaca, acordando com o perfil de indivíduos que participaram do presente estudo²³⁻²⁶.

Lima et al.⁷ identificaram melhores índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em indivíduos com DAP, principalmente os correspondentes à modulação vagal, que atingiram maiores distâncias de caminhada. Goernig et al.²⁷ mostraram que indivíduos com doenças cardíacas prévias mas que também tem DAP, possuem menor VFC, apontando que o desequilíbrio simpátovagal pode estar relacionado a mecanismos compensatórios que são usados, inclusive, no momento exercício, em busca de compensar a redução da capacidade vasodilatadora

arterial, esse desequilíbrio simpátovagal é visto inclusive na recuperação após o exercício.

A correlação moderada positiva entre capacidade funcional e atividade vagal cardíaca indica a importância em realizar treinamento físico com indivíduos com DAP. Segundo Duarte et al.²⁸ um programa de treinamento aeróbico realizado em esteira propiciou melhora da reativação vagal pós-exercício. Já o estudo de Brenner et al.²⁹ verificou através de um programa de exercício de 12 semanas realizado em esteira o aumento da distância de caminhada, maior ativação parassimpática e redução da ativação simpática.

O presente estudo teve como objetivo a análise isolada do sistema nervoso autônomo parassimpático para possibilitar a melhor compreensão da atividade vagal cardíaca e expor que melhor capacidade funcional está relacionada a melhor atividade vagal cardíaca trazendo como resultado final maior função cardioprotetora³⁰. O estudo do nervoso autônomo simpático merece a mesma atenção, considerando sua importante função sob o sistema cardiovascular e os riscos relacionados a seu funcionamento inadequado que podem ser experienciados no momento da realização do exercício³¹.

CONCLUSÃO

Em face ao exposto e considerando o grau de complexidade de indivíduos com DAP percebe-se a importância em realizar avaliações detalhadas através de abordagens que mensurem a capacidade funcional e a função autonômica, permitindo melhor definição de prognóstico e planos de cuidados. Os achados do presente estudo contribuem com o corpo de conhecimento da área ao evidenciar correlação positiva moderada entre capacidade funcional e atividade vagal cardíaca, demonstrando a importância da investigação precoce do sistema nervoso autônomo de indivíduos com DAP, em especial do ramo parassimpático, afim de rastrear um possível comprometimento subdiagnosticado, detalhar prognóstico e determinar condutas individualizadas.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não houve fonte de financiamento.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):1020-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4). PMID:31303293.



2. Stavres J, Sica CT, Blaha C, Herr M, Wang J, Pai S, et al. The exercise pressor reflex and active O₂ transport in peripheral arterial disease. *Physiol Rep*. 2019;7(20):e14243. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14243>. PMID:31637857.
3. Leeper NJ, Kullo IJ, Cooke JP. Genetics of peripheral artery disease. *Circulation*. 2012;125(25):3220-8. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033878>. PMID:22733336.
4. Gerage AM, Correia MA, Oliveira PML, Palmeira AC, Domingues WJR, Zeratti AE, et al. Physical activity levels in peripheral artery disease patients. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):410-6. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190142>. PMID:31365605.
5. Monteiro DP, Britto RR, Carvalho MLV, Montemezzo D, Parreira VF, Pereira DAG. Shuttle walking test como instrumento de avaliação da capacidade funcional: uma revisão da literatura. *Ciênc Saúde (Porto Alegre)*. 2014;7(2):92-7. <http://dx.doi.org/10.15448/1983-652X.2014.2.16580>.
6. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am J Med*. 2019;132(10):1133-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.043>. PMID:31150643.
7. Lima AHRA, Soares AHG, Cucato GG, Leicht AS, Franco FGM, Wolosker N, et al. Walking capacity is positively related with heart rate variability in symptomatic peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(1):82-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.03.029>. PMID:27161329.
8. Castro CL, Nóbrega AC, Araújo CG. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(2):151-8. PMID:1341161.
9. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res*. 1992;2(1):35-40. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01824209>. PMID:1638103.
10. Nobrega AC, Castro CL, Araújo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23(12):1259-62. PMID:2136558.
11. de Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Fidedignidade intra e interdias do teste de exercício de quatro segundos. *Rev Bras Med Esporte*. 2003;9(5):293-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922003000500005>.
12. Araujo CGS. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med*. 1985;6(2):68-73. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1025815>. PMID:4008142.
13. Hanson LC, Taylor NF, McBurney H. Interpreting meaningful change in the distance walked in the 10-metre ISWT in cardiac rehabilitation. *Heart Lung Circ*. 2019;28(12):1804-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2018.11.014>. PMID:30591397.
14. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>. PMID:1494764.
15. Almeida MB, Ricardo DR, Araújo CG. Validação do teste de exercício de 4 segundos em posição ortostática. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):155-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400007>. PMID:15322658.
16. Ferreira AP, Rocha TC, Neto AFE, Rodrigues KLS, Aleixo LB, Ramos PS. Respostas cardiovasculares agudas à uma sessão de auriculoterapia em indivíduos normotensos. *Rev Bras Cien Med Saúde*. 2016;4(4):1-7.
17. Araújo CG, Castro CLB, Franca JF, Ramos PS. 4-second exercise test: reference values for ages 18-81 years. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):366-74. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150026>. PMID:25830712.
18. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13415>. PMID:23093164.
19. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Berczeli M, et al. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:355-63. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S208302>. PMID:31686829.
20. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circ J*. 2017;81(3):281-9. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1286>. PMID:28123169.
21. Germano-Soares AH, Cucato GG, Leicht AS, Andrade-Lima A, Peçanha T, de Almeida Correia M, et al. Cardiac autonomic modulation is associated with arterial stiffness in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Ann Vasc Surg*. 2019;61:72-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2019.04.021>. PMID:31336162.
22. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1951-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043012>. PMID:15888695.
23. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Healthy lifestyle and cardiac vagal modulation over 10 years: whitehall II cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012420. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.012420>. PMID:31547790.
24. Nattero-Chávez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, Garnica Ureña M, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF, et al. Association of cardiovascular autonomic dysfunction with peripheral arterial stiffness in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2675-84. <http://dx.doi.org/10.1210/je.2018-02729>. PMID:30786000.
25. Quintella Farah B, Silva Rignon VL, de Almeida Correia M, Wolosker N, Puech-Leao P, Grizzo Cucato G, et al. Influence of smoking on physical function, physical activity, and cardiovascular health parameters in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a cross-sectional study. *J Vasc Nurs*. 2019;37(2):106-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvn.2019.01.003>. PMID:31155156.
26. Sinnecker D, Dommasch M, Steger A, Berkefeld A, Hoppmann P, Müller A, et al. Expiration-triggered sinus arrhythmia predicts outcome in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2213-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.484>. PMID:27173032.
27. Goernig M, Schroeder R, Roth T, Truebner S, Palutke I, Figulla HR, et al. Peripheral arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(7):858-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01100.x>. PMID:18684283.
28. Duarte A, Soares PP, Pescatello L, Farinatti P. Aerobic training improves vagal reactivation regardless of resting vagal control. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(6):1159-67. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000000532>. PMID:25259540.
29. Brenner IKM, Brown CA, Hains SJM, Tranmer J, Zelt DT, Brown PM. Low-intensity exercise training increases heart rate variability in patients with peripheral artery disease. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):24-33. <http://dx.doi.org/10.1177/1099800419884642>. PMID:31684758.
30. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Scand Cardiovasc J Suppl*. 1997;31(45):12. <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199705001-00813>.
31. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2850-5. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2850>. PMID:8941112.