



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

---

**VINICIUS MINATEL**

**ANÁLISE DAS RESPOSTAS VENTILATÓRIAS,  
METABÓLICAS E DO CONTROLE AUTONÔMICO  
CARDIOVASCULAR DURANTE TESTES DE RESISTÊNCIA  
MUSCULAR INSPIRATÓRIA E DE DETERMINAÇÃO DA  
PRESSÃO INSPIRATÓRIA CRÍTICA**

**SÃO CARLOS**

**2017**

**VINICIUS MINATEL**

**ANÁLISE DAS RESPOSTAS VENTILATÓRIAS,  
METABÓLICAS E DO CONTROLE AUTONÔMICO  
CARDIOVASCULAR DURANTE TESTES DE RESISTÊNCIA  
MUSCULAR INSPIRATÓRIA E DE DETERMINAÇÃO DA  
PRESSÃO INSPIRATÓRIA CRÍTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia. Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

**Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Maria Catai**

**SÃO CARLOS**

**2017**

Minatel, Vinicius

Análise das respostas ventilatórias, metabólicas e do controle autonômico cardiovascular durante testes de resistência muscular inspiratória e de determinação da pressão inspiratória crítica / Vinicius Minatel. -- 2017.  
121 f. : 30 cm.

Tese (doutorado)-Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos,  
São Carlos

Orientador: Aparecida Maria Catai

Banca examinadora: Aparecida Maria Catai, Valéria Amorim Pires Di  
Lorenzo, Simone Dal Corso, Pedro Dal Lago, Mara Patrícia Traina  
Chacon-Mikahil

Bibliografia

1. Músculos respiratórios. 2. Exercícios respiratórios. 3. Sistema nervoso  
autônomo. I. Orientador. II. Universidade Federal de São Carlos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

Bibliotecário(a) Responsável: Ronildo Santos Prado – CRB/8 7325



# UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

## Folha de Aprovação

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Vinicius Minatel, realizada em 03/02/2017:

---

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai  
UFSCar

---

Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo  
UFSCar

---

Profa. Dra. Simone Dal Corso  
UNINOVE

---

Prof. Dr. Pedro Dal Lago  
UFCSPA

---

Profa. Dra. Mara Patricia Traina Chacon-Mikahil  
UNICAMP

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Projeto desenvolvido com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Proc. nº 480067/2012-0; 142357/2013-8), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Proc. nº 10/52070-4).

*Dedico este trabalho a toda minha família, por acreditarem e me estimularem  
a buscar meus sonhos mesmo quando eu achava impossível.*

**“Não se acostume com o que não o faz feliz,  
revolte-se quando julgar necessário.**

**Alague o seu coração de esperanças, mas não  
deixe que ele se afogue nelas.**

**Se achar que precisa voltar, volte!**

**Se perceber que precisa seguir, siga!**

**Se estiver tudo errado comece novamente.**

**Se estiver tudo certo, continue.**

**Se sentir saudades, mate-a.**

**Se perder um amor, não se perca!**

**Se o achar, segure-o!”**

**Fernando Pessoa**

# AGRADECIMENTOS

---

A Deus por iluminar meus passos durante esta minha caminhada, e por me dar fé e sabedoria suficiente para entender que nada acontece por acaso. Afinal, quando as coisas não ocorrem conforme o planejado, há sempre uma alternativa melhor ou tão boa quanto nos esperando.

Aos meus pais, João e Simone, por sempre estarem ao meu lado, não medindo esforços para que eu alcance os meus sonhos e por acreditarem em mim mesmo nos momentos que eu duvidava da minha capacidade. Além disso, sem seus ensinamentos sobre nunca desistir das batalhas mesmo que elas fossem difíceis e de que nada nessa vida se é obtido sem sacrifício e dedicação, eu não estaria onde estou hoje.

Ao meu irmão Felipe, pelo companheirismo, amizade, brigas, reconciliações e por me ajudar sempre que preciso, ainda mais quando os objetos eletrônicos se revoltam. Muito obrigado pelos seus ensinamentos sobre como levar a vida de uma maneira prática ou como você mesmo diz de um jeito “exatas de ser”, baseando as decisões em “modelos binários” (sim ou não, é ou não é, preto ou branco).

A minha prima Marina que mais do que uma prima é a “irmã do meio”, eu agradeço pela amizade, risadas, momentos de descontração, pela companhia nas viagens e por ser uma pessoa de coração enorme. Muito obrigado pela força, pelo carinho e por me impulsionar a buscar o melhor de mim sem deixar perder a alegria e a leveza do dia a dia.

Aos meus avós Vani, Vicente, Edézio e Luzia, não existem palavras para agradecer todo o suporte emocional dado a mim e aos meus pais durante toda esta caminhada. Sei que não foi fácil entender muitas vezes os motivos das minhas escolhas e ou do porquê fazê-las, de morar longe de casa (90 km), mas sei que sem o excelente trabalho de vocês em criar filhos maravilhosos não seria a pessoa que sou hoje e muito menos estaria onde estou.

Aos meus tios Marcos, Daniela, Jean, Lucia e José, muito obrigado pelo carinho, preocupação e amizade dedicados a mim desde sempre. Em especial, gostaria de agradecer aos meus tios Marcos e Daniela pelos conselhos, pela confiança no meu trabalho e nos resultados que eles geram e por juntos com meus pais e avós estarem sempre incentivando para que eu alce voos mais altos e conquiste meus sonhos.

A Profa. Dra. Aparecida Maria Catai eu agradeço por ter aberto as portas do seu laboratório há quase 9 anos atrás, permitindo que eu realizasse toda a minha trajetória acadêmica e científica ao seu lado. Dentre este período todo de convivência, aprendi muito ao seu lado aprimorando

tanto o meu conhecimento científico quanto pessoal e profissional. Muito obrigado pelos conselhos de mãe, pelos puxões de orelha e por entender e aceitar minhas motivações e desejos. Além disso, tem sido um aprendizado incrível e uma honra poder iniciar minha vida como docente trabalhando ao seu lado.

A minha amiga e companheira de coleta Patrícia, muito obrigado por ter abraçado e me ajudado a aprimorar este trabalho. Não foi fácil, tivemos várias angústias, dúvidas, “bolos”, momentos em que pensamos que não íamos conseguir, mas após o número cabalístico de 10 voluntários nós conseguimos e aqui está o fruto dos dias de coleta do meio dia até as dez horas da noite. Não há linhas suficiente para te agradecer, mas muito obrigado pela sua amizade, paciência, por entender meus TOCs, pelas discussões muitas vezes acaloradas, que embora o pessoal do laboratório pensasse nós dois nunca mais nos falaríamos, cinco minutos depois já estávamos pensando no que iríamos fazer a hora que saíssemos do laboratório.

As minhas amigas Juliana e Natália, minhas companheiras de “cafés prolongados” regados a muitas conversas sobre fatos diversos, o meu muito obrigado pelo carinho, risadas, momentos de desabafo, pelo nosso companheirismo na hora de interpretar os dados e por me apoiarem e acreditarem em mim mesmo que não estejamos mais todos juntos no dia a dia. Agradeço do fundo do meu coração por essa amizade que se criou no Laboratório e que com certeza irei levar para a vida toda.

Aos amigos que fiz ao longo dos quase 9 anos no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular em especial a Juliana, Natália, Viviane, Rodrigo, Mariana, Silvia, Cristina, Patrícia, Renata Gonçalves, Camila Pantoni, Camila Sakaguchi, Raphael, Amanda, Richard, Bruno e Étore, muito obrigado pelo companheirismo, pelas discussões dos dados durante as reuniões do laboratório ou até mesmo durante o dia a dia, pela companhia no café e por todo o suporte e torcida que vocês me dão. Obrigado por acreditarem em mim e me fazerem ter fé na minha capacidade, especialmente nos momentos em que eu mais duvidei.

A Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi muito obrigado pela sua amizade, pelo compartilhamento dos seus conhecimentos e por me mostrar e acreditar que tenho potencial para alçar voos em outras áreas além da Fisioterapia Cardiorrespiratória.

A Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva e a Profa. Dra. Ester Silva e a todos os seus alunos muito obrigado pelos ensinamentos e momentos de amizade despendidos a mim ao longo de toda a minha trajetória acadêmica e científica.

Ao Prof. Dr Alberto Porta e ao Prof. Dr. Ross Arena meu muito obrigado por acreditarem no potencial dos estudos desenvolvidos nesta tese e pelas discussões a respeito das interpretações dos dados e formas de aprimorar os manuscritos.

A Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes e Profa. Dra. Ramona Cabiddu muito obrigado pela amizade, pela companhia nos almoços, pelas risadas e conselhos acadêmicos, pessoais e profissionais.

A minha amiga e companheira de casa Gabriela, muito obrigado pela sua amizade e por estar sempre pronta a ouvir meus momentos de angústia e alegria mesmo que tenhamos um fuso horário de 4 horas nos separando. Tenho muito orgulho de ser seu amigo e admiro muito você tanto como pessoa quanto profissional, como te digo sempre em nossas conversas “um dia quero ser que nem você”.

As minhas amigas Júlia, Livia e Fabiana que estão comigo desde o início da graduação até o final do Doutorado, não há palavras para agradecer a vocês pelo suporte e por compartilharem sempre das suas dificuldades, dúvidas, angústias e alegrias geradas ao longo desta caminhada.

Aos amigos que o curso de Fisioterapia da UFSCar e os anos de moradia de São Carlos me permitiram fazer e compartilhar momentos únicos e especiais desde 2006, meu muito obrigado. Vocês são pessoas que fizeram parte dos momentos mais felizes e estressantes da minha vida até agora, e com certeza todos que passaram em minha vida neste período me ensinaram e deixaram marcas profundas que nem mesmo o tempo e a distância irão apagar.

Aos alunos de iniciação científica Amanda, Ellen, Bruno e Richard os quais tive o prazer e a responsabilidade em coorientar desde o Mestrado até o Doutorado, eu agradeço demais pela disponibilidade em me ajudar, por me ensinarem que cada aluno tem qualidades e defeitos e que o papel de um bom docente está em identificar qual a melhor forma de extrair o que há de melhor em cada um. Muito obrigado por me fazerem entender o quanto é gratificante este caminho que escolhi e me permitirem identificar que eu estou no caminho certo.

Aos professores Aparecida Maria Catai, Darlei Lázaro Baldi, Renata Gonçalves Mendes, Adriana Sanches Garcia de Araújo, Maurício Jamami, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Paula Regina Mendes Serrão, a equipe de Fisioterapia do Hospital Universitário da UFSCar e aos alunos e pacientes que passaram pelo estágio de Fisioterapia Respiratória e Hospitalar da UFSCar meu muito obrigado pela paciência e carinho que todos vocês dedicaram a mim neste período em que estivemos trabalhando juntos. Muito obrigado a todos por entenderem que toda

essa experiência como docente é nova para mim e por me ajudarem a identificar minhas limitações e principalmente por me ensinarem como aprimorá-las.

A Gycele e a todos os membros das famílias Dias Ramos, Papa e Riguetto pelo apoio dado a mim e a minha família em todos os momentos, e por sempre torcerem para que eu alcance os meus sonhos.

Aos Professores e funcionários do Departamento de Fisioterapia e do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar, meu muito obrigado por todo o suporte e auxílio durante toda a minha trajetória acadêmica e científica.

Aos membros titulares Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil, Prof. Dr. Pedro Dal Lago, Profa. Dra. Simone Dal Corso, Profa. Dra Valéria Amorim Pires Di Lorenzo e aos membros suplentes Prof. Dr. Cláudio Alexandre Gobatto, Prof. Dr. Alessandro Moura Zagatto e Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araújo da banca de defesa, meu muito obrigado por terem aceitado se deslocar de seus trabalhos para participarem deste momento tão especial para mim, e por suas valiosas considerações e correções que certamente enriqueceram este estudo desde a qualificação até a versão final desta tese.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação de Aprimoramento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) meu muito obrigado pelo suporte financeiro para que este estudo pudesse ter sido realizado

A todos os voluntários que participaram deste estudo meu muito obrigado, pois sem a compreensão, disponibilidade e colaboração de vocês isto tudo não seria possível.

**A todos o meu muito obrigado!**

# SUMÁRIO

---

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	i
LISTA DE TABELAS .....	v
LISTA DE FIGURAS .....	vi
RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	3
1. CONTEXTUALIZAÇÃO .....	5
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
3. ESTUDO I (versão em português com inclusão de ilustrações) .....	17
3.1 RESUMO .....	18
3.2 INTRODUÇÃO .....	19
3.2 MÉTODOS.....	20
3.2.1 Desenho do estudo .....	20
3.2.2 Sujeitos.....	20
3.2.3 Procedimentos Experimentais .....	21
3.2.3.1 Prova de função pulmonar.....	22
3.2.3.2 Avaliação muscular respiratória .....	23
3.2.3.3 Protocolo de determinação da pressão inspiratória crítica .....	24
3.2.4 Aquisição e análise dos dados ventilatórios e metabólicos.....	27
3.2.5 Análise estatística .....	28
3.3 RESULTADOS .....	29
3.3.1 Características dos sujeitos.....	29
3.3.2 Efeitos da idade, dados antropométricos e índices da função pulmonar na PThC .....	29

3.3.3	Respostas ventilatórias e metabólicas ao exercício inspiratório utilizando a PThC	32
3.3.4	Equação para determinação da PThC	32
3.4	DISCUSSÃO	34
3.5	CONCLUSÃO	38
4.	ESTUDO II (versão em português com inclusão de ilustrações)	39
4.1	RESUMO	40
4.2	INTRODUÇÃO	41
4.3	MÉTODOS	42
4.3.1	Sujeitos	42
4.3.2	Procedimento experimental	43
4.3.2.1	Avaliação muscular respiratória	44
4.3.2.2	Exercício de resistência inspiratória de alta intensidade	45
4.3.3	Aquisição e análise dos dados cardiorrespiratórios e metabólicos	47
4.3.3.1	Extração das séries	48
4.3.3.2	Domínio do tempo e da frequência	49
4.3.3.3	Análise simbólica	49
4.3.4	Análise estatística	51
4.4	RESULTADOS	51
4.4.1	Características dos sujeitos e respostas ventilatórias e metabólicas ao exercício inspiratório de alta intensidade	51
4.4.2	VFC: domínio do tempo e frequência	52
4.4.3	VFC: análise simbólica	53
4.4.4	Efeitos das respostas ventilatórias e metabólicas sobre os índices da VFC	58
4.5	DISCUSSÃO	60
4.6	CONCLUSÃO	64
5.	ESTUDO III (versão em português com inclusão de ilustrações)	65

5.1 RESUMO .....	66
5.2 INTRODUÇÃO.....	67
5.3 MÉTODOS.....	69
5.3.1 Sujeitos e desenho do estudo.....	69
5.3.2 Protocolo experimental .....	69
5.3.2.1 Prova de função pulmonar .....	70
5.3.2.2 Avaliação da força muscular respiratória .....	70
5.3.2.3 Exercício de resistência inspiratória de alta intensidade .....	71
5.3.3 Avaliação da sensibilidade barorreflexa .....	72
5.3.3.1 Extração das séries.....	74
5.3.3.2 Avaliação da SBR no domínio do tempo .....	75
5.3.3.3 Avaliação da SBR no domínio da frequência.....	76
5.3.3.4 Avaliação da SBR pelo modelo de circuito fechado (closed loop) .....	77
5.3.4 Análise estatística.....	79
5.4 RESULTADOS.....	79
5.5 DISCUSSÃO.....	87
5.6 CONCLUSÃO .....	91
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS .....	93
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	96
ANEXO A: Comitê de Ética e Pesquisa do Estudo .....	115
ANEXO B: Comprovante de submissão do Estudo I .....	118
ANEXO C: Comprovante de submissão do Estudo II .....	120

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

%PI<sub>MAX</sub>: percentual relacionado a pressão inspiratória máxima;

%PTh<sub>MAX</sub>: percentual relacionado a máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto;

μ<sub>HP</sub>: média do período cardíaco;

0V%: percentual de padrões sem nenhuma variação;

0V: padrões de símbolos sem nenhuma variação;

1V%: percentual de padrões com uma variação;

1V: padrões de símbolos com uma variação;

2LV%: percentual de padrões com duas variações desejáveis;

2LV: padrões de símbolos com duas variações desejáveis;

2UV%: percentual de padrões com duas variações não desejáveis;

2UV: padrões de símbolos com duas variações não desejáveis;

AF: alta frequência;

AFabs: alta frequência valores absolutos;

AF<sub>HP</sub>: potência espectral das séries do período cardíaco na alta frequência;

AFun: alta frequência unidades normalizadas;

BF: baixa frequência;

BFabs: baixa frequência valores absolutos;

BF<sub>PAS</sub>: potência espectral das séries da pressão arterial sistólica na baixa frequência;

BFun: baixa frequência unidades normalizadas;

CI: capacidade inspiratória;

cmH<sub>2</sub>O/mL/min: centímetros de água por milímetros por minuto;

cmH<sub>2</sub>O/mL/min: centímetros de água por milímetros;

cmH<sub>2</sub>O: centímetros de água;

COM: repouso com peça bucal;

CVF: capacidade vital forçada;

CVL: capacidade vital lenta;

ECG: eletrocardiograma;

$f_R$ : frequência respiratória;

FT: função de transferência;

HP: período cardíaco;

IMC: índice de massa corpórea;

IPE: índice de percepção de esforço;

ipm: inspirações por minuto;

iRR: intervalo entre duas ondas R do eletrocardiograma;

$K^2_{HP-PAS}$ : coerência ao quadrado;

kg/m<sup>2</sup>: quilogramas por metro quadrado;

L/min: litros por minuto;

MBF: muito baixa frequência;

MC5: derivação eletrocardiográfica onde o pólo negativo é posicionado no manúbrio esternal (M), e o pólo positivo e o terra na região do 5º espaço intercostal (C5) na linha axilar anterior esquerda e direita;

METS: equivalente metabólico;

mL/kg/min: mililitros por quilograma por minutos;

mmHg<sup>2</sup>: milímetros de mercúrio ao quadrado;

ms/mmHg: milissegundos por milímetros de mercúrio;

ms<sup>2</sup>: milissegundos ao quadrado;

N/m<sup>2</sup>.s: Newtons por metros quadrados por segundos;

NS: não significante ( $p > 0,05$ ).

°C: graus Celsius;

PAS: pressão arterial sistólica;

PC: potência crítica;

$PE_{MAX}$ : pressão expiratória máxima;

$P_{ETCO_2}$ : pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração;

$P_{ETO_2}$ : pressão parcial de oxigênio ao final da expiração;

$PI_{MAX}$ : pressão inspiratória máxima;

$P_{ThC}$ : pressão inspiratória crítica;

$P_{ThMAX}$ : máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto;

R: índice de correlação linear;

$R^2$ : coeficiente de determinação;

RER: taxa de troca respiratória;

RESP: série de sinais respiratórios;

RMI: resistência muscular inspiratória;

RMIi: teste de carga inspiratória incremental progressiva;

SBR: sensibilidade barorreflexa;

SEM: repouso sem peça bucal;

SENS: magnitude sensória;

SHAM: repouso respirando espontaneamente contra uma resistência inspiratória de 3 cmH<sub>2</sub>O;

SNA: sistema nervoso autônomo;

$T_e$ : tempo expiratório;

$T_i/T_{tot}$ : razão entre o tempo inspiratório e o tempo respiratório total;

$T_i$ : tempo inspiratório;

$T_{LIM}$ : tempo de resistência muscular inspiratória;

TMI: treinamento muscular inspiratório;

$VCO_2$ : produção de dióxido de carbono;

$VE/VCO_2$ : equivalente ventilatório de dióxido de carbono;

$VE/VO_2$ : equivalente ventilatório de oxigênio;

VE: volume minuto;

$VEF_1/CVF$ : razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada;

$VEF_1$ : volume expiratório forçado no primeiro segundo;

VFC: variabilidade da frequência cardíaca;

$VO_2$ : consumo de oxigênio;

$VO_{2resp}$ : consumo de oxigênio dos músculos respiratórios;

VRE: volume de reserva expiratório;

$V_t$ : volume corrente;

VVM: ventilação voluntária máxima;

$W'$ : constante de curvatura;

$W_{ext}/VO_2$ : eficiência dos músculos respiratórios;

$W_{ext}$ : taxa de trabalho externo da mecânica inspiratória;

$\alpha_{CL}$ : sensibilidade barorreflexa calculada pelo método de circuito fechado;

$\alpha_{FT}$ : sensibilidade barorreflexa calculada pela função de transferência;

$\alpha_{SEQ}$ : sensibilidade barorreflexa calculada pelo método da sequência;

$\beta$ : coeficiente beta (inclinação da reta);

$\mu_{HP}$ : média do período cardíaco;

$\mu_{PAS}$ : média da pressão arterial sistólica

$\sigma^2_{HP}$ : variância do período cardíaco;

$\sigma^2_{PAS}$ : variância da pressão arterial sistólica;

$\phi_{HP-PAS}$ : espectro de fase.

## LISTA DE TABELAS

---

- Tabela 1.** Valores de força muscular respiratória e função pulmonar dos sujeitos estudados. ....30
- Tabela 2.** Valores da pressão inspiratória crítica (PThC), constante de curvatura ( $W'$ ) e do percentual da PThC relacionada a pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ) e a máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto ( $PTh_{MAX}$ ). ....30
- Tabela 3.** Efeitos da idade e características antropométricas sobre a força muscular inspiratória e a determinação da pressão inspiratória crítica. ....31
- Tabela 4.** Respostas ventilatórias e metabólicas durante exercício inspiratório de carga constante usando a pressão inspiratória crítica (PThC). ....33
- Tabela 5.** Idade, características antropométricas e valores de força muscular respiratória dos sujeitos. ....52
- Tabela 6.** Efeitos das respostas ventilatórias e metabólicas sobre os índices da variabilidade da frequência cardíaca. ....59
- Tabela 7.** Valores de força muscular respiratória e da prova de função pulmonar obtidos pelos participantes. ....80
- Tabela 8.** Valores da carga inspiratória, tempo de resistência inspiratória ( $T_{LIM}$ ) e percentual da pressão inspiratória máxima obtidas durante o exercício inspiratório de alta intensidade. ....80
- Tabela 9.** Valores de média, variância e potência espectral das séries HP e PAS durante o repouso e exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. ....83
- Tabela 10.** Respostas ventilatórias e metabólicas durante o repouso e o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. ....86
- Tabela 11.** Correlação entre a SBR e as respostas ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. ....87

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Modelo hiperbólico para a determinação da pressão inspiratória crítica (PThC) e a classificação em intensidades de domínio.....	9
<b>Figura 2.</b> Diagrama de distribuição da amostra do Estudo I.....	21
<b>Figura 3.</b> Descrição do protocolo experimental do Estudo I.....	22
<b>Figura 4.</b> Ilustração da medida das máximas pressões respiratórias estáticas. ....	23
<b>Figura 5.</b> Ilustração do protocolo de resistência muscular respiratória.....	24
<b>Figura 6.</b> Ilustração do protocolo de carga inspiratória incremental progressiva. ....	25
<b>Figura 7.</b> Determinação da pressão inspiratória crítica de um dos participantes do estudo (GRM, 22 anos) utilizando a relação pressão-1/t. ....	26
<b>Figura 8.</b> Ilustração da metodologia de análise das variáveis ventilatórias e metabólicas.	28
<b>Figura 9.</b> Limite de concordância entre os valores de PThC resultantes da equação e os valores obtidos durante o protocolo de determinação da PThC. ....	32
<b>Figura 10.</b> Diagrama de distribuição da amostra do Estudo II.....	43
<b>Figura 11.</b> Descrição do protocolo experimental do Estudo II. ....	44
<b>Figura 12.</b> Descrição do protocolo de exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. ....	46
<b>Figura 13.</b> Ilustração da captação das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em repouso e durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.....	47
<b>Figura 14.</b> Exemplo da extração das séries do período cardíaco a partir dos sinais eletrocardiográficos.....	48
<b>Figura 15.</b> Decomposição das bandas de frequência obtidas a partir da análise das séries do período cardíaco utilizando o modelo autorregressivo. ....	49
<b>Figura 16.</b> Exemplo da distribuição das séries do período cardíaco em níveis e criação dos padrões de sequência de três símbolos utilizados para a análise simbólica da VFC. ....	50
<b>Figura 17.</b> Valores das cargas inspiratórias, tempo de resistência muscular inspiratória ( $T_{LIM}$ ) e percentual relacionada a máxima pressão inspiratória ( $PI_{MAX}$ ) obtidos durante o teste de carga constante.....	54

<b>Figura 18.</b> Respostas ventilatórias e metabólicas durante o repouso e ao exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. ....	55
<b>Figura 19.</b> Efeitos das cargas inspiratórias sobre os índices da VFC no domínio do tempo e da frequência. ....	56
<b>Figura 20.</b> Efeitos das cargas inspiratórias sobre os índices da análise simbólica da VFC. ....	57
<b>Figura 21.</b> Ilustração da captação das variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.....	73
<b>Figura 22.</b> Exemplo da extração das séries do período cardíaco (HP), pressão arterial sistólica (PAS) e do sinal respiratório (RESP) obtidas a partir da coleta integrada dos sinais. ....	75
<b>Figura 23.</b> Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método da sequência. ...	76
<b>Figura 24.</b> Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método da análise espectral por função de transferência. ....	77
<b>Figura 25.</b> Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método de circuito fechado. ....	78
<b>Figura 26.</b> Avaliação da sensibilidade barorreflexa (SBR) durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.....	84
<b>Figura 27.</b> Correlação entre a SBR e a carga inspiratória, o percentual relacionado a $PI_{MAX}$ e o tempo de resistência muscular inspiratória. ....	85

## RESUMO

---

A fraqueza dos músculos respiratórios possui uma grande relação com a disfunção do controle autonômico cardiovascular e a limitação ao exercício. Por esta razão, tem se aplicado um programa de treinamento muscular inspiratório (TMI) a fim de promover uma melhora da força/resistência dos músculos respiratórios, do desempenho durante o exercício e do controle autonômico cardiovascular. Contudo, não há uma intensidade de exercício ótima para a prescrição do TMI que resulte em uma melhor resposta sistêmica. Por esta razão, nós desenvolvemos o *Estudo I* que teve como objetivo identificar a pressão inspiratória crítica (PThC) utilizando o modelo de pressão crítica em homens saudáveis, avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas agudas durante o exercício utilizando a PThC; identificar os preditores da PThC e então propor uma equação para a determinação da mesma. Os participantes deste estudo (n=79) foram submetidos ao protocolo de PThC, o qual consistia de um protocolo de exercício respiratório de carga inspiratória incremental progressiva até se obter a máxima carga inspiratória sustentada (PTh<sub>MAX</sub>). Na visita subsequente era realizado um protocolo de exercício respiratório de carga inspiratória constante (95%, 100% e 105%PTh<sub>MAX</sub>). Ambos os testes foram realizados até a falha utilizando um resistor inspiratório de carga linear conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas. O tempo de resistência muscular inspiratória de cada teste de carga constante foi utilizado para o cálculo da PThC, e o resultado obtido foi testado em um protocolo de carga constante em dia distinto dos testes anteriores. Os resultados deste estudo mostraram que a PThC foi influenciada pela idade e massa corpórea ( $R=0,66$ ,  $R^2=0,43$ ,  $p<0,001$ ) e corresponde a  $90,9\pm 4,9\%$ PTh<sub>MAX</sub>. Além disso, a PTh<sub>MAX</sub> ( $R=0,96$ ;  $R^2=0,92$ ,  $p<0,001$ ) foi o principal determinante na equação proposta. Adicionalmente, foi observada uma resposta ventilatória inadequada, redução da eficiência dos músculos inspiratórios e aumento do esforço percebido ao final do esforço inspiratório contra a resistência da PThC. Ainda, a equação desenvolvida no presente estudo permitirá a determinação da PThC a partir de uma única visita, a qual é fundamental para o desenvolvimento de estudos futuros com TMI utilizando esta carga. Em relação ao controle autonômico cardiovascular, não há um consenso sobre os efeitos do TMI sobre as respostas do sistema nervoso autônomo (SNA). Isso se deve à ausência de estudos que avaliaram as respostas do controle cardiovascular durante o exercício inspiratório de alta intensidade, bem como a falta de estudos que avaliassem o controle autonômico cardíaco por meio de métodos não lineares. Portanto, o objetivo do *Estudo II* foi avaliar o efeito do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) utilizando métodos lineares e não-lineares. Os participantes deste estudo (n=20), sujeitos jovens saudáveis, foram submetidos a diferentes protocolos de exercícios de resistência inspiratória de alta intensidade (80%, 95%, 100%PTh<sub>MAX</sub> e PThc), o qual consistiu de testes de cargas constantes até a falha. Além disso, foram coletadas as condições de repouso das respostas da dinâmica cardíaca (SEM peça bucal, COM peça bucal e SHAM) na posição sentada. Os resultados mostraram que a análise simbólica identificou um aumento mais pronunciado da modulação simpática cardíaca (0V%) nas cargas de intensidade de exercício severo (95% e 100%PTh<sub>MAX</sub>) ( $p<0,001$ ). O aumento da modulação simpática estava associado com o aumento da demanda metabólica (VO<sub>2</sub>) e mudanças no padrão respiratório (Ti/Ttot) ( $p<0,001$ ). Como observado, o padrão

ventilatório possui um grande impacto sobre a dinâmica do controle autonômico cardíaco, no entanto a aplicação de uma carga de resistência inspiratória pode potencializar as mudanças na hemodinâmica cardiovascular. Portanto, objetivo do *Estudo III* foi caracterizar o comportamento da sensibilidade barorreflexa (SBR) durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade utilizando os métodos da sequência ( $\alpha_{SEQ}$ ), análise espectral por função de transferência ( $\alpha_{FT}(BF)$ ) e pelo modelo de circuito fechado ( $\alpha_{CL}$ ). Os participantes e o protocolo experimental foram os mesmos descritos no Estudo II. Os resultados mostram que há uma redução da SBR durante o exercício de resistência muscular inspiratória de alta intensidade quando comparada as condições de repouso ( $p < 0,001$ ) e que todos os métodos aplicados neste estudo se mostraram eficientes para a avaliação da mesma. No entanto, apenas o  $\alpha_{FT}(BF)$  se mostrou capaz de quantificar os efeitos das cargas inspiratórias sobre o controle autonômico cardiovascular avaliado pela SBR. **Conclusões gerais:** a partir dos resultados dessa tese, observou-se que o conceito de potência crítica pode ser aplicado à musculatura inspiratória a fim de determinar PThC, sendo esta a transição entre as intensidades de domínio intenso e severo do exercício inspiratório. Além disso, as respostas ventilatórias, metabólicas e do controle autonômico cardiovascular avaliadas de maneira aguda durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade por meio da análise da VFC e da SBR, nos permitem estender o uso da PThC para a avaliação do desempenho dos músculos inspiratórios e para a prescrição de um programa de TMI de alta intensidade até a PThC em populações semelhantes a estudada na presente tese.

**Palavras-chave:** músculos respiratórios, padrão respiratório, exercícios respiratórios, sistema nervoso autônomo, variabilidade da frequência cardíaca, função barorreflexa, interação cardiopulmonar, fisioterapia.

## ABSTRACT

---

Respiratory muscle weakness has a strong relationship with autonomic cardiovascular control dysfunction and exercise limitation. For this reason, inspiratory muscle training programs (IMT) have been applied to improve respiratory muscle strength/endurance, exercise performance and autonomic cardiovascular control. However, the optimal IMT intensity to induce a better systemic response has not been defined yet. Therefore, we developed our **First Study**, that aimed to identify the inspiratory critical pressure (PThC) using the critical power model in healthy men, evaluate the ventilatory and metabolic responses at the PThC and identify the predictors variables of PThC and propose an equation to obtain it. The participants of the study (n=79) underwent the PThC protocol, which consisted of a progressive inspiratory threshold-loading test to set the sustained maximal inspiratory load (PTh<sub>MAX</sub>). In a subsequent visit was carried out a constant load inspiratory exercise protocol (95%, 100% and 105%PTh<sub>MAX</sub>). Both tests were performed until task failure using a linear inspiratory load resistor connected in series to a gas exchange analysis system. The inspiratory endurance time for each load was used to calculate the PThC, and the resulting value was tested using a constant load protocol performed in a different day from previous tests. Results showed that PThC was influenced by age and weight ( $R=0.66$ ,  $R^2=0.43$ ,  $p<0.001$ ) and corresponded to  $90.9\pm 4.9\%$ PTh<sub>MAX</sub>. Moreover, PTh<sub>MAX</sub> ( $R=0.96$ ;  $R^2=0.92$ ,  $p<0.001$ ) was the main determinant in the proposed equation. Additionally, we observed an inadequate ventilatory response, reduced inspiratory muscle efficiency and increased perceived effort at the end of inspiratory endurance exercise at PThC. Furthermore, the equation developed in the present study will allow to determine the PThC in a single visit, which is fundamental for the implementation of an IMT program using this load in future studies. As for the autonomic cardiovascular control, there is no consensus on the effects of IMT on the autonomic nervous system (ANS) responses. This is due to the fact that no studies were performed to evaluate the cardiovascular responses during high-intensity inspiratory endurance exercise, nor to evaluate autonomic cardiac control through non-linear methods. Therefore, our **Second Study** aim was to evaluate the effect of high-intensity inspiratory endurance exercise on heart rate variability (HRV) using linear and non-linear approaches. The healthy young participants of this study (n=20) performed different high-intensity inspiratory endurance exercises (80%, 95%, 100%PTh<sub>MAX</sub> and PThc), which consisted in constant load tests until task failure. Moreover, the heart rate dynamics baseline (WITHOUT mouthpiece, WITH mouthpiece and SHAM) was collected in sitting position. The results of this study showed that symbolic analysis identified a more pronounced increase in sympathetic modulation (0V%) when severe exercise intensity loads were applied (95% and 100%PTh<sub>MAX</sub>) ( $p<0.001$ ). Increased sympathetic modulation was associated with an increase in metabolic demand ( $\dot{V}O_2$ ) and changes in the respiratory pattern (Ti/Ttot) ( $p<0.001$ ). As observed, breathing pattern has a great impact on the dynamics of autonomic cardiac control; however, the use of an inspiratory resistance load may potentiate changes in cardiovascular dynamics. Thus, the aim of our **Third Study** was to characterize the baroreflex sensitivity (BRS) behavior during high-intensity inspiratory endurance exercise using the sequence method ( $\alpha_{SEQ}$ ), transfer function spectral analysis ( $\alpha_{FT}(BF)$ ) and the closed loop model ( $\alpha_{CL}$ ). The participants and the experimental protocol were the same reported in the Second Study. Results

showed that there is a decrease in BRS during high-intensity inspiratory endurance exercise when compared to rest conditions ( $p < 0.001$ ), and that all the methods applied in this study were efficient for BRS characterization. However,  $\alpha_{FT}(BF)$  was the most effective index to quantify the effects of inspiratory load on the autonomic cardiovascular control evaluated by BRS. **Conclusions:** the results of the present thesis showed that the concept of critical power can be applied to the inspiratory muscles to determine the PThC, which marks the transition between intense and severe inspiratory exercise. In addition, acute ventilatory, metabolic and autonomic cardiovascular control responses (HRV and BRS) observed during acute high-intensity inspiratory endurance exercise allow us to extend the PThC use to assess inspiratory muscle performance and to prescribe a high-intensity IMT program until PThC in populations like that studied in this thesis.

**Keywords:** respiratory muscle, breathing pattern, breathing exercise, autonomic nervous system, baroreflex function, cardiopulmonary interaction, physical therapy.

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

---

Durante a realização de um exercício físico (ex. caminhada, corrida, ciclismo, etc) ocorre a ação integrada de vários sistemas dentre eles os sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético. O primeiro é responsável pela captação do oxigênio e pela eliminação do gás carbônico resultante das reações químicas fisiológicas mitocondriais, que tem como objetivo a produção de energia e manutenção da atividade física (WASSERMAN *et al.*, 1999; SHEEL, 2002). Contudo, para que a nutrição e a atividade muscular ocorram de forma eficaz durante o exercício, o sistema cardiovascular redireciona o fluxo sanguíneo para os músculos que estão em maior atividade. As ações dinâmicas e coordenadas desses três sistemas em conjunto com ajustes sistêmicos contribuem para que o indivíduo apresente um bom desempenho durante o exercício, caso contrário a limitação ao exercício é evidente (WASSERMAN *et al.*, 1999; SHEEL, 2002; AMANN, 2012). No entanto, em indivíduos saudáveis a interrupção do exercício físico está associada, de maneira geral, a uma oferta inadequada de oxigênio para o músculo (JONES, KILLIAN, 2000) sendo está relacionada com algumas limitações do sistema respiratório, como a dispneia intensa e a diminuição da eficiência do trabalho respiratório, que por meio de reflexos metabólicos decorrentes de estímulos inflamatórios e funcionais, farão com que haja uma redução do fluxo sanguíneo para os músculos em atividade (JONES, KILLIAN, 2000; DEMPSEY *et al.*, 2006; AMANN, 2012).

A dispneia é um termo utilizado para caracterizar uma sensação subjetiva de desconforto respiratório, variável em sua intensidade, que é causada pelo efeito de vários fatores, tais como: o controle da ventilação pelo sistema nervoso central, a mecânica respiratória; as trocas gasosas; a capacidade funcional e as propriedades elásticas dos músculos respiratórios (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1999; PARSHAL *et al.*, 2012). Em relação à avaliação deste último fator, é sabido que a redução da força e da resistência dos músculos inspiratórios contribuem para a limitação ventilatória e a consequente sensação de dispneia durante o exercício, observada tanto em indivíduos saudáveis como em portadores de doenças crônicas (JOHNSON *et al.*, 1996; HAUTMANN *et al.*, 2000; WATSFORD *et al.*, 2005; DEMPSEY *et al.*, 2006; HILL *et al.*, 2007; WATSFORD *et al.*, 2007, NEVES *et al.*, 2012).

A resistência muscular inspiratória (RMI) é caracterizada pela capacidade dos músculos inspiratórios de manterem o exercício contra uma determinada carga (VERGES *et al.*, 2008), sendo esta determinada pelo tempo máximo que uma carga específica é tolerada (PEREZ, VERIN, 2005). Os valores mensurados dependem diretamente da força muscular inspiratória, do volume pulmonar, do padrão respiratório utilizado, da carga imposta e da velocidade, força e duração da contração muscular, bem como da familiarização do indivíduo com o equipamento

(EASTWOOD *et al.*, 1998; EASTWOOD *et al.*, 2001; ROMER, McCONNELL, 2004; STURDY *et al.*, 2004; RATNOVSKY *et al.*, 2008; JANSSENS *et al.*, 2013). Dentre os fatores que afetam o comportamento da força e resistência muscular inspiratória podemos destacar a idade, gênero e a presença de doenças que afetam o complexo tóraco-pulmonar que além de comprometer as variações volumétricas, promovem alterações na carga imposta aos músculos respiratórios (FIZ *et al.*, 1998; NEDER *et al.*, 1999; Van der PALEN *et al.*, 2004; WATSFORD *et al.*, 2007; VERGES *et al.*, 2008; SIMÕES *et al.*, 2010).

Outro fator relacionado à limitação ao exercício físico corporal global é a redução da eficiência do trabalho respiratório (DEMPSEY *et al.*, 2006; HENDERSON *et al.*, 2012) decorrente do aumento da demanda ventilatória para a obtenção do oxigênio utilizado na produção de energia e eliminação do dióxido de carbono resultante do metabolismo, observados durante o exercício (HARMS *et al.*, 1998; WASSERMAN *et al.*, 1999). Além disso, a redução da eficiência de contração dos músculos respiratórios pode também estar relacionada com a alteração da biomecânica da caixa torácica em virtude da hiperinsuflação dinâmica que ocorre durante o exercício (COLLET *et al.*, 1986; POLLA *et al.*, 2004; ROMER, POLKEY, 2008). O aumento do trabalho muscular inspiratório em resposta ao aumento do esforço físico faz com que as demandas metabólicas se tornem cada vez mais intensas, e em níveis excessivos pode levar a musculatura respiratória a competir com os músculos periféricos por fluxo sanguíneo por meio da ativação da via metaborreflexa muscular inspiratória e posteriormente a limitação ao exercício (JOHNSON *et al.*, 1993; DEMPSEY *et al.*, 2006; TAYLOR *et al.*, 2006; ROMER *et al.*, 2006; KABITZ *et al.*, 2007; WITT *et al.*, 2007; DEMPSEY *et al.*, 2008; AMANN, 2012). Essa ativação é decorrente da estimulação das fibras aferentes do tipo III e IV (MITCHELL, 1990; DEMPSEY *et al.*, 2006; DEMPSEY *et al.*, 2008) que promovem uma excitação simpática periférica, resultando em um redirecionamento do fluxo sanguíneo por meio da vasoconstrição periférica e subsequente redução do fluxo no membro em atividade e aumento para a musculatura inspiratória, principalmente para o diafragma (ST. CROIX *et al.*, 2000; DEMPSEY *et al.*, 2008). Com isso, vemos que o aumento excessivo do trabalho dos músculos respiratórios e a consequente ativação da via metaborreflexa muscular inspiratória, estão diretamente interligados à limitação ao exercício físico em indivíduos saudáveis (JOHNSON *et al.*, 1993; HARMS *et al.*, 1997; HARMS *et al.*, 1998; SHEEL *et al.*, 2001; SHEEL, 2002; DEMPSEY *et al.*, 2006; McCONNELL, LOMAX, 2006; TAYLOR *et al.*, 2006; DEMPSEY *et al.*, 2008).

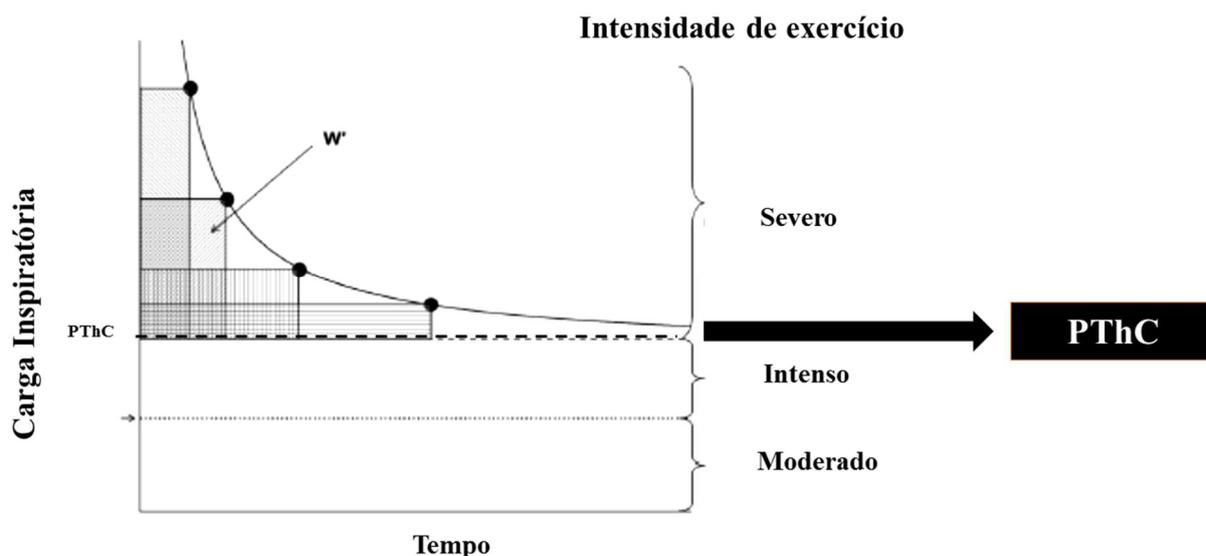
Em virtude da relação entre menor força e resistência muscular inspiratória com a limitação ventilatória ao exercício (maior dispneia e maior trabalho muscular), o treinamento muscular inspiratório (TMI) tem sido aplicado com o intuito de melhorar o desempenho durante um exercício físico tanto de indivíduos saudáveis, quanto daqueles que apresentam doenças cardiorrespiratórias crônicas (CHATHAM *et al.*, 1999; RAMÍREZ-SARMIENTO *et al.*, 2002; D'ALLAGO *et al.*, 2006; HILL *et al.*, 2006; HILL *et al.*, 2007; JOHNSON *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2009; CAHALIN *et al.*, 2013; HAJGHANBARI *et al.*, 2013). Esta melhora no desempenho durante o exercício associado ao TMI se deve ao aumento da força e resistência dos músculos inspiratórios e ao atraso na ativação da via metaborreflexa muscular inspiratória durante o exercício (WITT *et al.*, 2007; CAHALIN *et al.*, 2013; HAJGHANBARI *et al.*, 2013).

Contudo, segundo STURDY *et al.* (2003), para que o protocolo de TMI promova adaptações centrais e periféricas nos músculos respiratórios devem ser aplicadas determinadas frequências, durações e intensidades. Porém, em algumas condições isso pode não ocorrer por existirem limitações tanto em termos de avaliações prévias para a determinação da carga quanto para a determinação da intensidade ideal de treinamento. Assim, os benefícios obtidos com o TMI podem ser interpretados de maneira errônea devido ao uso inadequado das cargas de treino e/ou de testes imprecisos para a determinação do protocolo de treino (STURDY *et al.*, 2003), bem como das diferentes metodologias aplicadas para o treinamento (alta e baixa intensidade) (STURDY *et al.*, 2003; HILL *et al.*, 2007; CAHALIN *et al.*, 2013; HAJGHANBARI *et al.*, 2013).

Portanto, baseado na ausência de uma intensidade ótima para a prescrição dos parâmetros para o TMI, associado ao fato de que os protocolos de TMI utilizam apenas percentuais da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ); a ausência de uma intensidade capaz de produzir demandas ventilatórias, i.e., alterações de volume e fluxo similares aos impostos durante o exercício físico corporal total (HAJGHANBARI *et al.*, 2013); e na falta de respostas ventilatórias e metabólicas envolvidas com o TMI é que se desenvolveu o primeiro estudo apresentado na tese. Este estudo intitulado “*Determinação da pressão inspiratória crítica utilizando o modelo de potência crítica: nova ferramenta para programar treinamento muscular inspiratório*”, teve como objetivos determinar a pressão inspiratória crítica (PThC) em homens saudáveis utilizando o modelo de potência crítica (PC) descrito por Monod e Scherrer (1965), avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas durante o exercício inspiratório usando a pressão inspiratória crítica; identificar os preditores da pressão inspiratória crítica e então propor uma equação para obter os valores a partir de uma única visita. Este último

objetivo tem como finalidade facilitar a aplicação deste conceito na prática clínica, uma vez que para a determinação da pressão inspiratória crítica utilizando o modelo da potência crítica são necessários pelo menos três testes até a falha, os quais são realizados em ambiente laboratorial.

O conceito de potência crítica foi definido como a máxima carga que teoricamente pode ser sustentada por um período de tempo sem sinais de fadiga (MONOD, SCHERRER, 1965). Esta relação trabalho-tempo é definida como uma função hiperbólica (**Figura 1**) na qual a inclinação representa a função aeróbia (PC) e o intercepto no eixo y representa o trabalho anaeróbio ( $W'$ ), i.e., o trabalho máximo acima da potência crítica que pode ser realizado utilizando a energia armazenada dentro do músculo (adenosina trifosfato, fosfocreatina, glicogênio e oxigênio ligado a mioglobina). Já a potência crítica (PC) está relacionada com a função aeróbia (habilidade para o uso do oxigênio) (WALSH, 2000; VANHATALO *et al.*, 2007; POOLE *et al.*, 2016).



**Figura 1.** Modelo hiperbólico para a determinação da pressão inspiratória crítica (PThC) e a classificação em intensidades de domínio. (Figura adaptada de JONES *et al.*, 2010).

Este conceito já foi aplicado em diferentes modalidades de exercício, como o ciclismo (BRICKLEY *et al.*, 2007; BERGSTROM *et al.*, 2014), a corrida (KACHOURI *et al.*, 1996); a natação (DEKERLE *et al.*, 2005); o remo (CHENG *et al.*, 2012); o tênis de mesa (ZAGATTO *et al.*, 2011); o salto vertical (PEREIRA *et al.*, 2009) entre outros (TAYLOR *et al.*, 2002; BELASCO JUNIOR *et al.*, 2010); tanto para a avaliação do desempenho quanto para a prescrição de um protocolo de treinamento. Além disso, o modelo de potência crítica já foi

aplicado para frequência cardíaca (MIELKE *et al.*, 2011; BERGSTROM *et al.*, 2015) e respostas ventilatórias (MARTIN *et al.*, 1982), sendo que os valores de potência crítica observados para os sistemas cardíaco e respiratório foram maiores que os observados para o sistema locomotor, devido à grande função homeostática desses sistemas (WALSH, 2000). Contudo, não é de nosso conhecimento estudos que aplicaram este conceito no sistema respiratório a fim de quantificar a resistência dos músculos inspiratórios e que motivou o desenvolvimento do primeiro estudo.

Além dos benefícios do TMI para a melhora do desempenho durante o exercício físico corporal global, estudos têm reportado melhora do controle autonômico cardiovascular. Estes efeitos sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) já foram reportados em experimentos com ratos (JAENICSH *et al.*, 2011) e pacientes com insuficiência cardíaca (LAOUTARIS *et al.*, 2008; MELLO *et al.*, 2012), hipertensos (FERREIRA *et al.*, 2013); pacientes com diabetes tipo II com e sem neuropatia diabética (CORREA *et al.*, 2011; KAMINSKI *et al.*, 2015), e após uma única sessão de TMI em sujeitos jovens saudáveis e tabagistas (RODRIGUES *et al.*, 2013). A justificativa para a aplicação de um protocolo de TMI para a melhora do controle autonômico cardiovascular se deve ao fato de que a redução da força muscular respiratória está relacionada com a disfunção deste sistema (KAMINSKI *et al.*, 2011; ASLAN *et al.*, 2016; GOULART *et al.*, 2016). Para isso, tem sido aplicado o TMI utilizando intensidades de baixo a moderada (30-50%  $PI_{MAX}$ ), e estas resultaram na melhora tanto da força quanto do controle autonômico cardiovascular, representado pelo aumento da modulação parassimpática e da sensibilidade barorreflexa (SBR) e diminuição da modulação simpática de repouso (JAENICSH *et al.*, 2011; MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013). Contudo, alguns estudos aplicando intensidades similares não apresentaram mudanças nas respostas do SNA avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (CORREA *et al.*, 2011; LAOUTARIS *et al.*, 2008).

Esta ausência de consenso sobre os efeitos do TMI sobre o sistema nervoso autônomo, se deve à ausência de estudos que avaliaram as respostas agudas da modulação autonômica cardíaca ao exercício inspiratório de alta intensidade e mais uma vez à ausência de uma intensidade de exercício inspiratório ótima que resulte em melhores respostas sistêmicas (HAJGHANBARI *et al.*, 2013). Além disso, outro fator limitante é a aplicação de apenas métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) para a avaliação do controle autonômico cardiovascular (LAOUTARIS *et al.*, 2008; CORREA *et al.*, 2011; JAENICSH *et al.*, 2011; MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2013; KAMINSKI *et al.*, 2015). No entanto, sabe-se que a modulação da respiração por meio da frequência respiratória,

do padrão respiratório (ECKBERG, ORSHAN, 1977; ECKBERG *et al.*, 1985; STRAUSS-BLASCHKE *et al.*, 2000; HEPBURN *et al.*, 2005) e volumes pulmonares (ECKBERG, ORSHAN, 1977; SEALS *et al.*, 1990), exercem um fator importante sobre o controle do SNA. Ainda, as fases respiratórias são as principais responsáveis por este comportamento dinâmico do controle cardiovascular, uma vez que diferentes mecanismos reflexos periféricos e centrais são ativados durante as fases do ciclo respiratório (ECKBERG, ORSHAN, 1977; SEALS *et al.*, 1990; SEALS *et al.*, 1993).

Apesar da modulação da respiração por si só ser um fator determinante para o controle cardiovascular (BAEKEY *et al.*, 2010), a aplicação de uma carga de resistência inspiratória pode potencializar as mudanças na hemodinâmica cardiovascular (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000). A adição de uma carga inspiratória faz com que a pressão intratorácica se torne mais negativa do que durante a respiração normal, resultando em um aumento do volume de ejeção do ventrículo direito e redução do volume de ejeção do ventrículo esquerdo (GUZ *et al.*, 1987; SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). A redução da pressão arterial em virtude da queda do volume de ejeção do ventrículo esquerdo promove um aumento do disparo dos barorreceptores aórticos, inibindo a atividade vagal e promovendo um aumento da frequência cardíaca (De BOER *et al.*, 1985; GUZ *et al.*, 1987; SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). Estas informações decorrentes da estimulação das aferências respiratórias e cardiovasculares periféricas, incluindo as vias aferentes dos barorreceptores, são integradas no núcleo do trato solitário (BAEKEY *et al.*, 2010). Esta região do sistema nervoso central é responsável por mediar uma variedade de respostas motoras reflexas centrais e da coluna vertebral que promovem o controle hemodinâmico decorrente de flutuações cardiovasculares e da respiração, como por exemplo o controle barorreflexo clássico controlado pelo SNA (BAEKEY *et al.*, 2010). Este mecanismo opera via neurônios do núcleo do trato solitário que mediam as projeções dos barorreceptores para a medula ventrolateral caudal (BAEKEY *et al.*, 2010).

Contudo, apesar da respiração contribuir para a dinâmica não linear do SNA (FORTRAT *et al.*, 1997), a maioria dos estudos utilizam métodos lineares para avaliar a dinâmica do período cardíaco (HP), ou seja, análises no domínio do tempo e da frequência (LAOUTARIS *et al.*, 2008; CORREA *et al.*, 2011; MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2013), com exceção de Archiza *et al.* (2013) que realizou análises de *plots* de Poincaré. No entanto, não há estudos do nosso conhecimento que avaliaram o controle autônomo cardíaco durante o exercício inspiratório utilizando outros métodos não

lineares, tais como a análise simbólica. A escolha desta análise se deve aos recentes achados reportados por Guzzetti *et al.* (2015). Neste estudo, a análise simbólica apresentou melhores resultados em identificar o aumento/redução dos estímulos do SNA no controle autonômico cardíaco, os quais não puderam ser observados pelos índices do domínio do tempo e da frequência em pacientes sobre o efeito de anestesia. Esta sensibilidade maior observada na análise simbólica para identificar as alterações no controle autonômico cardíaco é decorrente do procedimento de simbolização, que diferente da análise no domínio da frequência, limita detalhes não essenciais, reduz o efeito do ruído e aprimora as informações relevantes presentes nas séries temporais (PORTA *et al.*, 2015a). Além disso, esta análise por não requerer nenhuma definição de bandas de frequência supre uma limitação importante dos resultados da análise da VFC no domínio da frequência que é a sensibilidade na definição da banda, principalmente relacionada ao ajuste do corte inferior da banda de BF (0,04 Hz) e a largura da banda de AF (em torno da frequência respiratória) (PORTA *et al.*, 2007).

A partir dessas informações surgiu um novo questionamento no sentido de, será que assim como nos achados de Guzzetti *et al.* (2015) a análise simbólica poderia reconhecer certas alterações agudas no controle autonômico cardíaco durante o exercício inspiratório, as quais não poderiam ser identificadas pelas análises no domínio do tempo e da frequência?. Além disso, será que existe uma carga inspiratória que pode resultar em melhor resposta do controle cardíaco avaliado pelos métodos lineares e não lineares?. Estes questionamentos motivaram a realização do segundo estudo apresentado nesta tese intitulado “*Efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca*”, que teve como objetivo avaliar o efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a VFC usando métodos lineares e não lineares, a fim de identificar se há um modelo capaz de identificar de forma mais efetiva as alterações no controle cardíaco durante o exercício inspiratório. Adicionalmente, avaliar se há uma carga inspiratória que pode resultar em melhor resposta do controle autonômico cardíaco.

Apesar do conhecimento de algumas respostas relacionadas ao controle cardíaco (VFC) durante o exercício inspiratório de alta intensidade, e que espera serem apresentadas no segundo estudo, ainda há uma lacuna relacionada ao comportamento da sensibilidade barorreflexa durante o mesmo. Embora estudos mostrem que há uma melhora da sensibilidade barorreflexa de repouso após o TMI de baixa intensidade em ratos com insuficiência cardíaca (JAENISCH *et al.*, 2011) e em sujeitos com lesão medular crônica (ASLAN *et al.*, 2016), não é do nosso conhecimento estudos que avaliaram o que ocorre com a sensibilidade barorreflexa durante o

exercício inspiratório agudo de alta intensidade, e ainda se existe um método capaz de melhor quantificar as alterações na sensibilidade barorreflexa durante esse tipo de exercício. Portanto, o terceiro estudo apresentado nesta tese intitulado “*Avaliação da sensibilidade barorreflexa durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade*” teve como objetivo caracterizar o comportamento da sensibilidade barorreflexa durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade utilizando diferentes métodos, a fim de identificar se existe um método capaz de melhor quantificar as alterações na sensibilidade barorreflexa durante o exercício inspiratório. Adicionalmente, avaliar se as variáveis ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade influenciam o comportamento da sensibilidade barorreflexa avaliada por diferentes metodologias.

Neste estudo, para a avaliação da sensibilidade barorreflexa foram aplicados o método da sequência (domínio do tempo) (BERTINIERI *et al.*, 1985); a análise espectral por meio da estimativa da função de transferência (domínio da frequência) (De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013) e pelo modelo de circuito fechado (*closed loop*) (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013). Este último método consiste de um modelo autorregressivo multivariado no qual são avaliadas as interações em circuito fechado entre o período cardíaco, as oscilações pressóricas e as influências da respiração em ambas as séries. Além disso, o modelo de circuito fechado permite a avaliação tanto da via de *feedback* (mecanismos barorreflexos) quanto da via de *feedforward* (mecanismos não-barorreflexos) (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013). Diferente deste método, os métodos da sequência e o espectral por função de transferência avaliam apenas as vias de *feedback* (BERTINIERI *et al.*, 1985; De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013).

De forma geral, a justificativa para o desenvolvimento desta tese se deveu ao fato de que a avaliação da função aeróbia e anaeróbica da musculatura inspiratória por meio do cálculo da pressão inspiratória crítica (PThC) a partir do modelo potência crítica, em conjunto com o conhecimento das respostas ventilatórias, metabólicas e do controle cardiovascular durante esse tipo de exercício de resistência inspiratória de alta intensidade trariam informações adicionais e que poderiam contribuir posteriormente para a determinação de um protocolo de TMI baseado em uma intensidade ótima capaz de produzir adaptações centrais e periféricas nos músculos respiratórios, bem como gerar demandas ventilatórias (volume e fluxo) similares aos impostos durante o exercício físico corporal total. Sendo assim, foram elaborados os três estudos que compõem a presente tese e que serão descritos nas sessões subsequentes, cujos títulos são:

- **Estudo I:** “Determinação da pressão inspiratória crítica utilizando o modelo de potência crítica: nova ferramenta para programar treinamento muscular inspiratório”;
- **Estudo II:** “Efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca”;
- **Estudo III:** “Avaliação da sensibilidade barorreflexa durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade”.

## **2. OBJETIVOS**

---

## 2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a pressão inspiratória crítica (PThC) de homens aparentemente saudáveis, bem como avaliar as respostas ventilatórias, metabólicas e do controle autonômico cardiovascular durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- **Estudo I**: a) determinar a PThC em homens saudáveis utilizando o modelo de PC descrito por Monod e Scherrer (1965); b) avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas durante o exercício inspiratório usando a PThC; c) identificar os preditores da PThC e então propor uma equação para obter os valores da PThC a partir de uma única visita.
- **Estudo II**: a) avaliar o efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) usando métodos lineares e não lineares, a fim de identificar se há um modelo capaz de identificar de forma mais efetiva as alterações no controle cardíaco durante o exercício inspiratório; b) avaliar se há uma carga inspiratória que pode resultar em melhor resposta do controle cardíaco.
- **Estudo III**: a) caracterizar o comportamento da sensibilidade barorreflexa (SBR) durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade utilizando diferentes métodos (sequência, análise espectral por função de transferência e modelo de circuito fechado), a fim de identificar se existe um método capaz de melhor quantificar as alterações na SBR durante o exercício inspiratório; b) avaliar se as variáveis ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade influenciam o comportamento da SBR avaliada por diferentes metodologias.

### **3. ESTUDO I (versão em português com inclusão de ilustrações)**

---

**“Determinação da pressão inspiratória crítica utilizando o modelo de potência crítica: nova ferramenta para programar treinamento muscular inspiratório”.** Vinicius Minatel, Patrícia Rehder-Santos, Camila Bianca Falasco Pantoni, Bruno Araújo Ribeiro, Richard Ducatti, Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Audrey Borghi-Silva, Ester Silva, Ross Arena, Aparecida Maria Catai.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Manuscrito submetido ao periódico *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* (ANEXO B)

### 3.1 RESUMO

A pressão inspiratória crítica (PThC) poderia trazer valiosas informações para contribuir na prescrição de um treinamento muscular inspiratório (TMI) individualizado. Portanto, os objetivos deste estudo foram: determinar a PThC utilizando o modelo de potência crítica em homens saudáveis; avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas durante a PThC; identificar os preditores da PThC e propor uma equação para obtê-la. Setenta e nove sujeitos foram submetidos ao protocolo de PThC, o qual consistia de um teste de carga inspiratória incremental progressiva até se obter a máxima carga inspiratória sustentada (PTh<sub>MAX</sub>), seguido por um teste de carga inspiratória de carga constante (95%, 100% e 105%PTh<sub>MAX</sub>). Ambos foram realizados até a falha utilizando um resistor inspiratório de carga linear conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas. O tempo de resistência inspiratória de cada carga foi utilizado para o cálculo da PThC, e o resultado foi validado por meio da realização de um protocolo de carga constante. As respostas ventilatórias e metabólicas foram analisadas no INÍCIO, MEIO e FINAL do exercício inspiratório contra a carga da PThC. A PThC foi influenciada pela idade e massa corpórea ( $R=0,66$ ,  $R^2=0,43$ ,  $p<0,001$ ) e correspondeu a  $90,9\pm 4,9\%$ PTh<sub>MAX</sub>. Também foram observados redução do volume corrente, do tempo inspiratório e da eficiência dos músculos inspiratórios, associados com aumentos da pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração e do esforço percebido ao FINAL do exercício quando comparado aos valores de INÍCIO ( $p<0,001$ ). Além disso, PTh<sub>MAX</sub> ( $R=0,96$ ;  $R^2=0,92$ ,  $p<0,001$ ) foi o principal determinante na equação proposta. Nossos achados revelam que a PThC foi influenciada pela idade e massa corpórea, e houve uma resposta ventilatória inadequada e redução da eficiência dos músculos inspiratórios durante o exercício utilizando a PThC. Além disso, a equação desenvolvida no presente estudo permite a determinação da PThC em uma única visita, a qual é fundamental para o desenvolvimento de estudos futuros com TMI a aplicação desta carga.

**Palavras-chave:** resistência muscular inspiratória, fadiga muscular, exercícios respiratórios, padrão respiratório, reabilitação pulmonar.

## 3.2 INTRODUÇÃO

A redução da força muscular respiratória está associada com o aumento da dispneia e redução do desempenho durante o exercício físico em sujeitos aparentemente saudáveis (SHEEL, 2002; DEMPSEY *et al.*, 2006; DEMPSEY *et al.*, 2008; ROMER, POLKEY, 2008). Especificamente, o aumento do trabalho respiratório em altas intensidades de exercício leva a fadiga do diafragma devido a redução da eficiência da contração e restrição do fluxo sanguíneo (SHEEL, 2002; DEMPSEY *et al.*, 2006; WITT *et al.*, 2007; DEMPSEY *et al.*, 2008). Para contrapor esse mecanismo de limitação ao exercício, programas de treinamento muscular inspiratório têm sido aplicados resultando na redução da ativação do metaborreflexo muscular inspiratório durante o exercício, aumento da força/resistência dos músculos inspiratórios e por fim na melhora do desempenho durante o exercício (WITT *et al.*, 2007; CAHALIN *et al.*, 2013; HAJGHANBARI *et al.*, 2013). Entretanto, há uma falta de clareza a respeito dos parâmetros ótimos para a prescrição de protocolos de treinamento muscular inspiratório, sendo que na maioria dos trabalhos têm sido utilizados percentuais da pressão inspiratória máxima para a prescrição. Adicionalmente, não há uma intensidade capaz de reproduzir as demandas ventilatórias (taxas de fluxo e mudanças de volume) similares as impostas no exercício corporal total (HAJGHANBARI *et al.*, 2013). Neste contexto, a avaliação da função aeróbica e anaeróbica da musculatura inspiratória utilizando o conceito de potência crítica (PC) poderia trazer informações valiosas que poderiam contribuir na prescrição de um programa de treinamento muscular inspiratório.

O conceito de PC foi definido por Monod e Scherrer (1965) como nível máximo de trabalho que teoricamente, pode ser realizado por um período prolongado sem sinais de fadiga. Essa relação trabalho-tempo é definida como uma função hiperbólica, na qual a inclinação (PC) representa a função aeróbia e o intercepto no eixo y ( $W'$ ) representa a capacidade de trabalho anaeróbio (i.e., o trabalho máximo que pode ser realizado utilizando a energia armazenada dentro do músculo ativo) (WALSH, 2000; VANHATALO *et al.*, 2007; POOLE *et al.*, 2016). Como a PC está relacionada a habilidade em usar o oxigênio (função aeróbia), este conceito tem sido aplicado para diferentes modalidades de exercício, tais como ciclismo, corrida e natação para avaliar o desempenho durante o exercício e auxiliar na prescrição de exercício (WALSH, 2000; BERGSTROM *et al.*, 2014; POOLE *et al.*, 2016). Os procedimentos comuns para a determinação da PC envolvem pelo menos três testes até a falha, realizados em um ambiente experimental (laboratório de fisiologia do exercício). Entretanto, estudos recentes encontraram um alto nível de concordância entre os valores obtidos em testes de campo ou

protocolos de visita única com os valores obtidos no laboratório (BERGSTROM *et al.*, 2014; KARSTEN *et al.*, 2014; KARSTEN *et al.*, 2015; TRISKA *et al.*, 2015).

O modelo de PC tem sido aplicado para as respostas da frequência cardíaca (MIELKE *et al.*, 2011; BERGSTROM *et al.*, 2015) e ventilatórias (MARTIN *et al.*, 1982), e os valores críticos observados para o sistema cardíaco e respiratório foram maiores que aqueles observados para o sistema muscular periférico (WALSH, 2000). Esses resultados são decorrentes da grande função homeostática do sistema cardiorrespiratório (WALSH, 2000). Entretanto, não é de nosso conhecimento a aplicação deste conceito no sistema respiratório na tentativa de quantificar a resistência muscular inspiratória. Por esta razão, a hipótese do presente estudo é que a musculatura inspiratória, assim como o sistema muscular esquelético periférico, tem uma carga máxima a qual o exercício pode, teoricamente, ser realizado por um longo período sem sinais de fadiga. Portanto, os objetivos específicos do presente estudo são: a) determinar a pressão inspiratória crítica (PThC) utilizando o modelo de PC em indivíduos saudáveis; b) avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas durante a PThC; c) identificar os preditores da PThC; e d) propor uma equação para obter a PThC a partir de uma única sessão de avaliação, para que assim seja factível a sua aplicação na prática clínica.

## 3.2 MÉTODOS

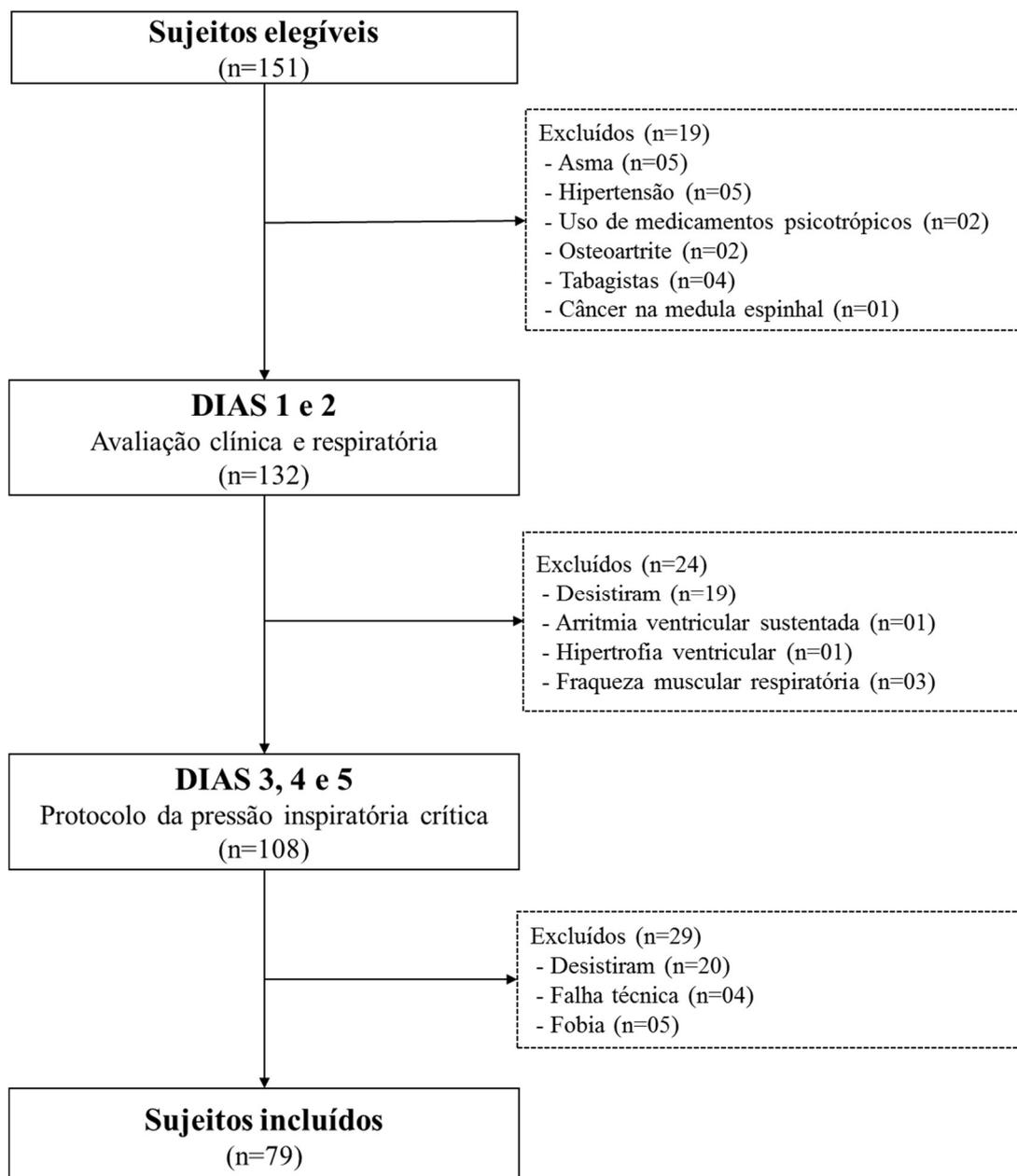
### 3.2.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um estudo observacional de corte transversal.

### 3.2.2 Sujeitos

Setenta e nove homens fisicamente ativos da cidade de São Carlos, com idade entre 20 e 60 anos foram avaliados e aceitaram em participar do presente estudo. Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil (processo nº 403.589) (ANEXO A). Os critérios de inclusão adotados foram: a) homens com idade entre 20-60 anos e índice de massa corpórea (IMC)  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>; b) ausência de fraqueza muscular respiratória, i.e., valores de pressões máximas estáticas <60% do predito para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999; HAUTMANN *et al.*, 2000); c) não apresentar diagnóstico de doenças cardiorrespiratórias, osteomioarticulares e/ou metabólicas; d) não utilizarem medicamentos prescritos, droga ilícitas e/ou tabagistas; e) ausência de arritmias graves, alterações isquêmicas e hipertróficas no eletrocardiograma (ECG) em repouso ou durante o

teste de exercício físico clínico. Todos os participantes foram recrutados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016, e os participantes excluídos bem como os motivos da exclusão estão apresentados na **Figura 2**.

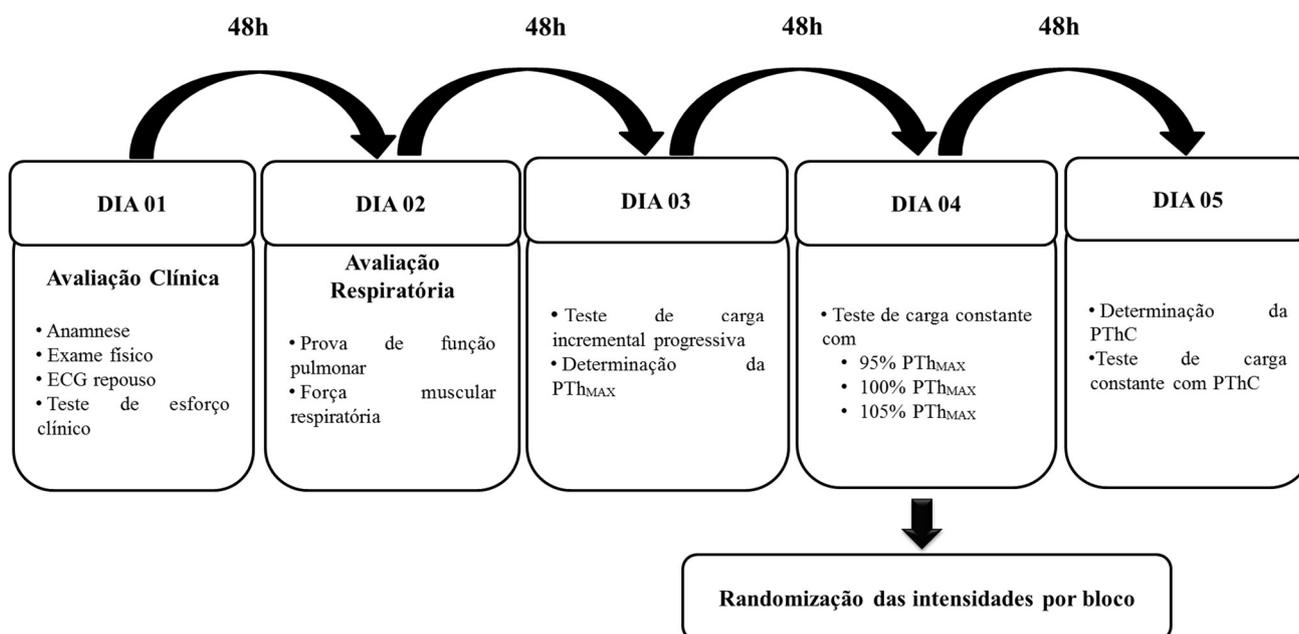


**Figura 2.** Diagrama de distribuição da amostra do Estudo I.

### 3.2.3 Procedimentos Experimentais

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica com um médico cardiologista, que consistia de anamnese, exame físico, ECG de 12 derivações de repouso e durante o teste de exercício clínico utilizando o protocolo de Ellestad. Estes testes foram conduzidos no período da manhã na Unidade Saúde Escola (USE) – UFSCar – e tinham como

objetivo determinar a elegibilidade dos sujeitos. Subsequentemente, os sujeitos realizaram o protocolo experimental que consistia de: a) prova de função pulmonar; b) avaliação muscular respiratória; e c) protocolo de determinação da PThC. O protocolo experimental foi conduzido no período da tarde, em dias alternados, no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico – Departamento de Fisioterapia, UFSCar, com um intervalo entre as visitas de no mínimo 48 horas e no máximo 1 semana (**Figura 3**). Todos os sujeitos completaram todas as avaliações em um período máximo de 30 dias.



**Figura 3.** Descrição do protocolo experimental do Estudo I.

### 3.2.3.1 Prova de função pulmonar

A prova de função pulmonar foi realizada utilizando sistema de medidas ventilatórias e metabólicas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (MILLER *et al.*, 2002), e utilizada para identificar sinais de doença pulmonar obstrutiva e restritiva. O pneumotacógrafo foi calibrado de acordo com as instruções do fabricante antes de cada teste. Os sujeitos começavam a prova de função pulmonar com a medida da capacidade vital lenta (CVL), seguida da manobra de capacidade vital forçada (CVF) e da medida da ventilação voluntária máxima (VVM). Essas manobras permitiram a quantificação da capacidade inspiratória (CI), volume de reserva expiratório (VRE), volume expiratório forçado no primeiro

segundo ( $VEF_1$ ) e da razão entre  $VEF_1$  e CVF ( $VEF_1/CVF$ ). Os valores obtidos foram comparados com os valores preditos para a população brasileira (PEREIRA, 2002).

### 3.2.3.2 Avaliação muscular respiratória

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002) na postura sentada utilizando um manovacuômetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, RS, Brasil) (**Figura 4**). As medidas estáticas da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ) e da pressão expiratória máxima ( $PE_{MAX}$ ) foram obtidas a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente. Cada manobra foi repetida até três esforços reprodutíveis serem observados (com uma variação  $<10\%$  entre elas) (ATS/ERS, 2002). Os valores de  $PI_{MAX}$  e  $PE_{MAX}$  foram determinados a partir da média dos três maiores esforços obtidos durante esta sequência. Os resultados foram comparados com os preditos para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999). Valores  $<60\%$  do predito foram considerados como um indicador de fraqueza muscular respiratória (HAUTMANN *et al.*, 2000).

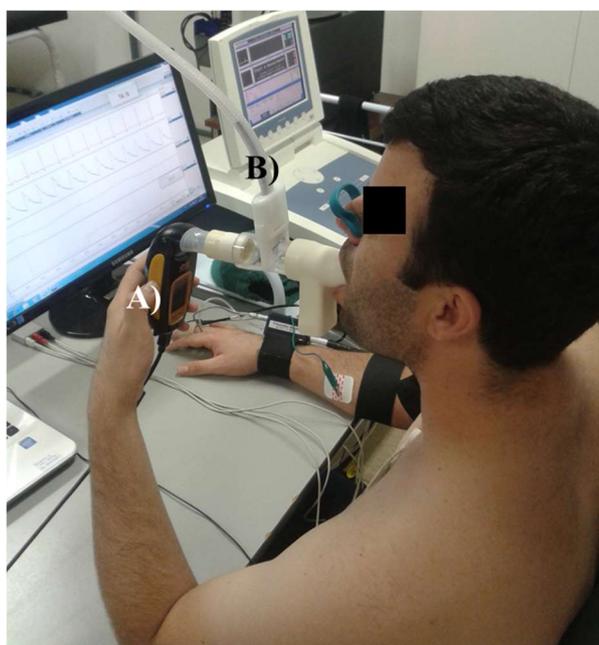


**Figura 4.** Ilustração da medida das máximas pressões respiratórias estáticas.

### 3.2.3.3 Protocolo de determinação da pressão inspiratória crítica

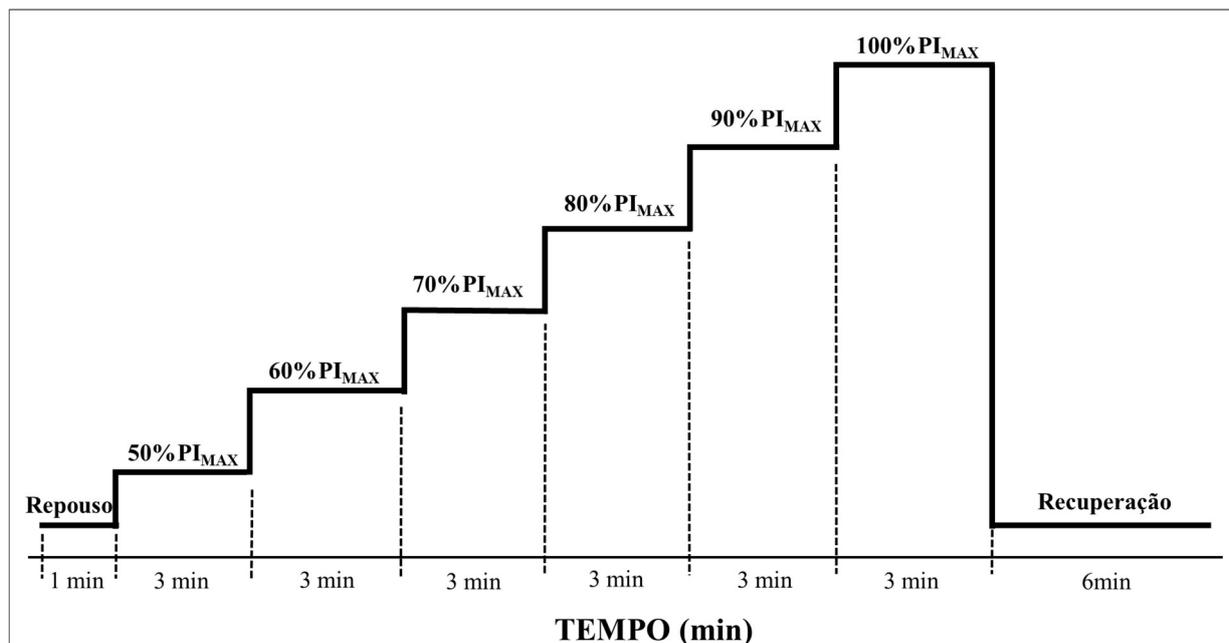
O protocolo de determinação da PThC consistiu de um teste de carga inspiratória incremental progressiva (RMli) e de testes de carga inspiratória constante; ambos realizados até a falha utilizando um resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe® K5, HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU) conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) (**Figura 5**). Previamente a aplicação do protocolo de determinação da PThC os sujeitos foram familiarizados com o equipamento e com os testes de resistência muscular inspiratória.

O teste de RMli começava com uma carga de  $50\%PI_{MAX}$  seguido de um incremento de  $10\%PI_{MAX}$  a cada três minutos, até os sujeitos alcançarem a máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto ( $PTh_{MAX}$ ) (NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014) (**Figura 6**). A  $PTh_{MAX}$  foi tida como a medida máxima da resistência muscular inspiratória (EASTWOOD *et al.*, 1994; EASTWOOD *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014), e utilizada para calcular as cargas inspiratórias que seriam aplicadas no teste de carga constante a fim de determinar a PThC. Entretanto, se o sujeito fosse capaz de sustentar o exercício inspiratório na carga de  $100\%PI_{MAX}$  por mais de um minuto, uma nova medida da  $PI_{MAX}$  e um novo teste de RMli era realizado no mesmo dia (teste e reteste).



**Figura 5.** Ilustração do protocolo de resistência muscular respiratória.

A) resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe® K5, IMT Technologies Ltd, Southam, Warwickshire, RU); B) pneumotacógrafo e conexão do sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St Paul, MN, EUA).

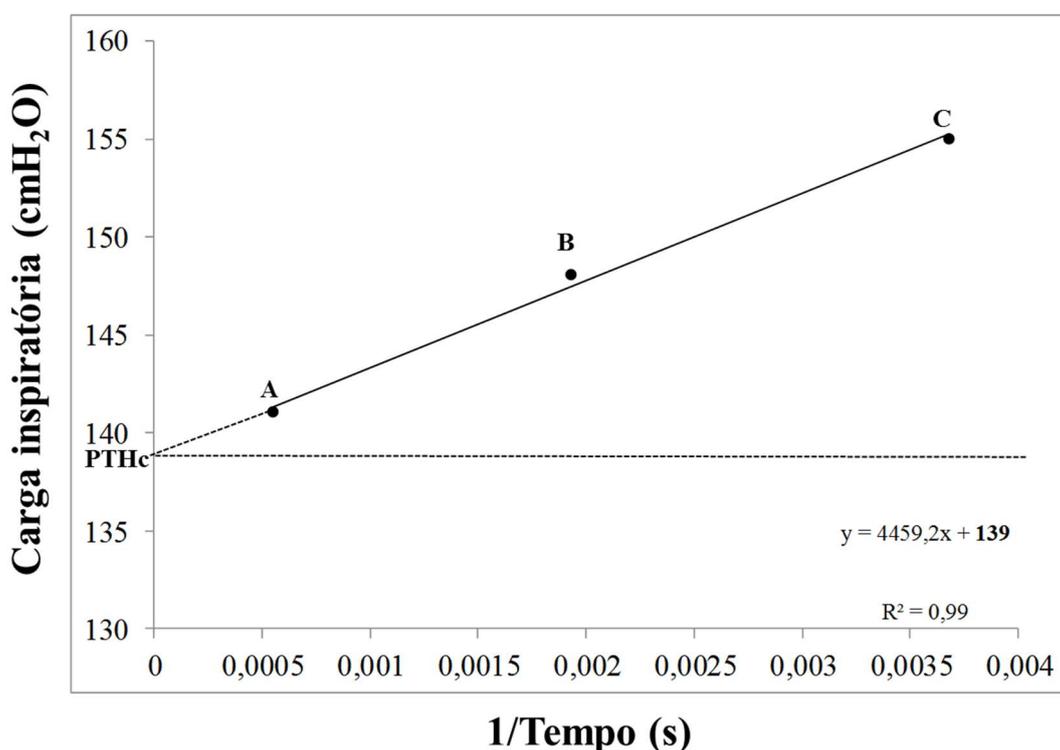


**Figura 6.** Ilustração do protocolo de carga inspiratória incremental progressiva.

Em outra visita, os sujeitos realizavam o protocolo de carga constante que consistia em respirar continuamente pelo máximo de tempo que eles tolerassem, contra uma resistência inspiratória de 95%, 100% e 105%  $P_{ThMAX}$ . As intensidades das cargas foram aplicadas de acordo com os resultados da randomização em blocos (aumento ou decréscimo progressivo da intensidade das cargas), e o tempo de duração foi fixado entre 1-30 minutos, com um intervalo de pelo menos 15 minutos entre cada teste (HILL *et al.*, 2007). Durante o protocolo de carga constante, o tempo despendido até a falha foi definido como o tempo de resistência muscular inspiratória ( $T_{LIM}$ ) e foi usado para calcular a  $P_{ThC}$ . Em todo o protocolo de determinação da  $P_{ThC}$ , os sujeitos foram instruídos a manter a frequência respiratória entre 12-15 ipm por meio de um comando verbal (“puxa, puxa, solta, solta, solta”) realizado sempre pelo mesmo avaliador. A pressão inspiratória gerada a cada respiração foi registrada e monitorada no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU). Além disso, durante todo o protocolo, vigoroso encorajamento verbal (“vamos lá”, “mais um pouco”, “você está indo muito bem”) foi provido para que os sujeitos mantivessem o exercício pelo máximo de tempo que eles pudessem tolerar. O índice de percepção do esforço (IPE) foi obtido por meio do questionamento dos sujeitos para apontarem o número correspondente a sensação de esforço na escala CR10 de BORG (BORG, 1982) durante os 30 segundos finais de cada carga no protocolo de RMI e a cada 2 minutos no protocolo de carga constante. Os critérios de interrupção adotados no protocolo de determinação da  $P_{ThC}$  foram: a) falha em disparar a

mesma carga inspiratória em três inspirações consecutivas observadas no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU); b) IPE > 7; ou c) os sujeitos pediam para interromper (falha voluntária).

Para determinar a PThC e a constante de curvatura ( $W'$ ), o trabalho inspiratório realizado (valores de pressão inspiratória) foi plotado na abscissa e o tempo até a exaustão na ordenada. Uma regressão linear passando pelos três pontos (95%, 100% e 105% PTh<sub>MAX</sub>) foi aplicada utilizando a relação linear pressão-1/t (Pressão =  $W'/t + PThC$ ). A inclinação da linha paralela deslocada para baixo projetando-se a partir da origem deu-nos o valor da PThC em cmH<sub>2</sub>O, enquanto que  $W'$  (N/m<sup>2</sup>.s) representa o trabalho respiratório finito que pode ser realizado acima da PThC utilizando a energia armazenada facilmente disponível para a musculatura inspiratória (MONOD, SCHERRER, 1965; WALSH, 2000; POOLE *et al.*, 2016) (**Figura 7**). Subsequentemente, em uma outra visita os sujeitos testaram os valores de PThC obtidos em um protocolo de carga constante, e os valores de PThC foram comparados com a P<sub>I</sub>MAX e PTh<sub>MAX</sub> para identificar os percentuais correspondentes (i.e., % P<sub>I</sub>MAX e % PTh<sub>MAX</sub>).



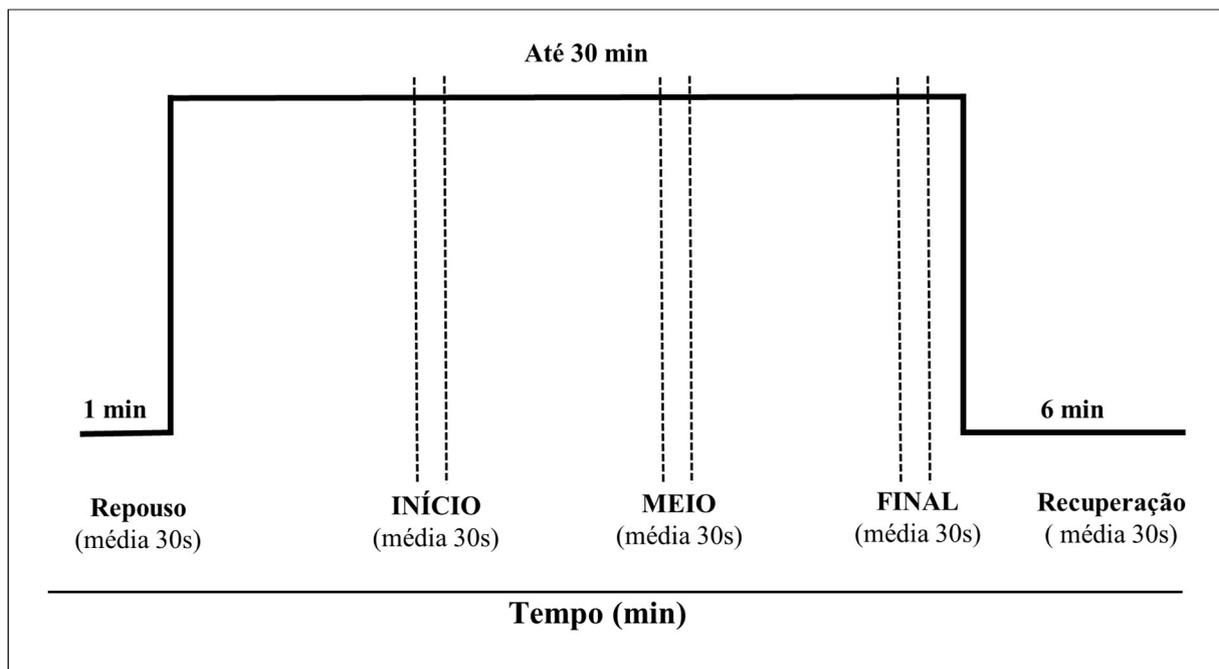
**Figura 7.** Determinação da pressão inspiratória crítica de um dos participantes do estudo (GRM, 22 anos) utilizando a relação pressão-1/t.

A) Carga inspiratória de 95%PTh<sub>MAX</sub>; B) Carga inspiratória de 100%PTh<sub>MAX</sub>; C) Carga inspiratória de 105%PTh<sub>MAX</sub>.

### 3.2.4 Aquisição e análise dos dados ventilatórios e metabólicos

Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram monitorados e registrados respiração a respiração (ULTIMA/BreezeSuite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) durante todo o protocolo de determinação da PThC. O pneumotacógrafo foi calibrado previamente a cada teste com uma seringa de volume conhecido (3 L), a célula infravermelha de resposta rápida e a de zircônia utilizadas para a análise do CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>, respectivamente, também foram calibradas utilizando gases de concentração conhecidas conforme as instruções do fabricante. A fim de caracterizar as respostas ventilatórias e metabólicas, nós avaliamos: a) volume corrente (Vt); b) frequência respiratória (fR); c) tempo inspiratório (Ti); d) tempo expiratório (Te); e) razão entre o Ti e o tempo total da respiração (Ti/Ttot); e) volume minuto (VE); f) consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>); g) produção de gás carbônico (VCO<sub>2</sub>); h) pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>); i) pressão parcial de O<sub>2</sub> ao final da expiração (P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub>); j) taxa de trocas gasosas (RER); k) equivalente ventilatório para produção de CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) e consumo de O<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub>); e l) equivalente metabólico (METs). Além disso, nós derivamos os seguintes índices: a) consumo de oxigênio do músculo respiratório (VO<sub>2resp</sub>), o qual foi calculado pela diferença entre o VO<sub>2</sub> obtido na carga da PThC e o VO<sub>2</sub> de repouso ; b) a taxa de trabalho externo da mecânica inspiratória (W<sub>ext</sub>), calculada pelo produto da PThC.Vt.fR; c) eficiência dos músculos respiratórios (W<sub>ext</sub>/VO<sub>2resp</sub>); e d) magnitude sensoria (SENS), calculada pela fórmula  $P_{ThC}^{1,3} \cdot T_i^{0,52} \cdot fR^{0,19}$  (EASTWOOD *et al.*, 1994; EASTWOOD *et al.*, 1998; EASTWOOD *et al.*, 2001).

As variáveis ventilatórias e metabólicas foram analisadas no repouso, T<sub>LIM</sub>, e durante a recuperação no exercício de carga constante utilizando a PThC. O T<sub>LIM</sub> obtido durante o exercício inspiratório contra PThC foi dividido em três partes iguais (INÍCIO, MEIO e FINAL) de acordo com o tempo despendido por cada sujeito, a fim de garantir que os sujeitos fossem avaliados no mesmo tempo (NEVES *et al.*, 2014) (**Figura 8**). Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram analisados usando a média dos últimos 30 segundos de cada condição.



**Figura 8.** Ilustração da metodologia de análise das variáveis ventilatórias e metabólicas.

### 3.2.5 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o *software* SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram utilizados para verificar a normalidade e homogeneidade da distribuição dos dados, respectivamente. Após isso, uma regressão linear múltipla modelo *stepwise* foi aplicada para identificar se a idade, características antropométricas, e os resultados da prova função pulmonar influenciavam os valores da  $PI_{MAX}$ ,  $PTh_{MAX}$ ,  $PThC$ ,  $T_{LIM}$ ,  $\%PI_{MAX}$ ,  $\%PTh_{MAX}$  e  $W'$ . Além disso, o teste de ANOVA *one-way* para medidas repetidas ou Friedman (post-hoc de Tukey ou Dunn) foi aplicado para analisar as respostas ventilatórias e metabólicas durante o exercício contra a resistência inspiratória da  $PThC$  (INÍCIO, MEIO e FINAL).

Em relação ao desenvolvimento da equação para o cálculo da  $PThC$ , uma regressão linear múltipla modelo *stepwise* utilizando os fatores idade, massa corpórea, estatura, IMC,  $PI_{MAX}$  e  $PTh_{MAX}$  foi aplicada em 70% da amostra ( $n=55$ ), e o resultado testado nos 30% restantes ( $n=24$ ). Para isso, primeiramente os sujeitos foram divididos em quatro grupos de acordo com a faixa etária (20-29, 30-39, 40-49 e 50-60), com o mesmo número de participantes em cada ( $n=20$ ) exceto o último que tinha apenas 19 sujeitos, para que então fossem aleatorizados dentro desses subgrupos. Esta medida foi realizada a fim de garantir que houvesse o mesmo percentual de sujeitos de cada faixa etária compondo os dois subgrupos. Subsequentemente, foi realizado a análise de Bland-Altman para estabelecer os limites de

concordância entre os valores de PThC resultantes da equação com os valores obtidos durante o protocolo de determinação da PThC. O nível de significância adotado para todos os testes foi  $p < 0,05$ , e os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

### 3.3 RESULTADOS

#### 3.3.1 Características dos sujeitos

As características antropométricas e a idade dos setenta e nove sujeitos são as seguintes: a) idade =  $39 \pm 12$  anos; b) estatura =  $1,77 \pm 0,07$  m; c) massa corpórea =  $80,3 \pm 10,8$  kg; e d) IMC =  $25,7 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>. Todos os sujeitos incluídos neste estudo apresentaram força muscular respiratória e função pulmonar dentro dos limites de normalidade (**Tabela 1**).

#### 3.3.2 Efeitos da idade, dados antropométricos e índices da função pulmonar na PThC

Em relação ao protocolo de determinação da PThC, foi observado que as cargas inspiratórias aplicadas nos testes de carga inspiratória constante apresentaram um significativo aumento (95%PTh<sub>MAX</sub>:  $120 \pm 18$  cmH<sub>2</sub>O; 100%PTh<sub>MAX</sub>:  $127 \pm 19$  cmH<sub>2</sub>O e 105%PTh<sub>MAX</sub>:  $133 \pm 20$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,001$ ) seguido de uma redução do T<sub>LIM</sub> (95%PTh<sub>MAX</sub>:  $864,97 \pm 568,82$ s; 100%PTh<sub>MAX</sub>:  $436,97 \pm 366,04$ s e 105%PTh<sub>MAX</sub>:  $199,29 \pm 147,63$ s;  $p < 0,001$ ), o que era esperado. Os valores de PThC, %PI<sub>MAX</sub>, %PTh<sub>MAX</sub>, W' e o coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) estão listados na **Tabela 2**, mostrando que os sujeitos foram capazes de realizar  $211 \pm 116$  esforços inspiratórios durante ~18 minutos de exercício inspiratório contra a carga da PThC. Adicionalmente, a regressão linear múltipla modelo *stepwise* revelou que a idade é o principal preditor do T<sub>LIM</sub>, do número de esforços inspiratórios, da %PI<sub>MAX</sub> e da %PTh<sub>MAX</sub>, com uma relação negativa e moderada (**Tabela 3**). Além disso, foram observadas interações entre idade e IMC para os valores de PI<sub>MAX</sub>, e entre idade e massa corpórea para os valores de PThC e PTh<sub>MAX</sub> (**Tabela 3**).

**Tabela 1.** Valores de força muscular respiratória e função pulmonar dos sujeitos estudados.

<b>n=79</b>	<b>Valores absolutos</b>	<b>Valores preditos<sup>a,b</sup></b>	<b>%Predito (%)</b>
<i>Força muscular respiratória</i>			
PI <sub>MAX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	144±19	124±10	116,5±13,0
PE <sub>MAX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	176±30	133±10	132,2±25,0
<i>Índices da prova de função pulmonar</i>			
CVF (L)	5,16±0,83	4,94±0.61	104,8±12,3
VEF <sub>1</sub> (L)	4,10±0,67	4,13±0.61	99,5±11,5
VEF <sub>1</sub> /CVF	80±6	83±3	95,8±7,5
CI (L)	3,48±0,50	3,92±0.54	90,0±14,2
VRE (L)	1,72±0,54	1,71±0.35	101,9±28,8
VVM (L/min)	182±27	164±20	111,3±14,3

Dados expressos como média ± desvio padrão. PI<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima; PE<sub>MAX</sub>: pressão expiratória máxima; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI: capacidade inspiratória; VRE: volume de reserva expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima. <sup>a</sup>Valores preditos para a população brasileira por Neder *et al.* (1999). <sup>b</sup>Valores preditos para a população brasileira por Pereira (2002).

**Tabela 2.** Valores da pressão inspiratória crítica (PThC), constante de curvatura (W') e do percentual da PThC relacionada a pressão inspiratória máxima (PI<sub>MAX</sub>) e a máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto (PTh<sub>MAX</sub>).

<b>n=79</b>	<b>Valores</b>
PThC (cmH <sub>2</sub> O)	116±20
%PI <sub>MAX</sub> (%)	80,1±8,1
%PTh <sub>MAX</sub> (%)	90,9±4,9
T <sub>LIM</sub> (s)	1067,50±556,42
W' (N/m <sup>2</sup> .s)	2,83(1,66-4,43)
R <sup>2</sup>	0,90±0,08

Dados expressos como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). PThC: pressão inspiratória crítica; PI<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima; PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; T<sub>LIM</sub>: tempo de resistência muscular inspiratória; W': constante de curvatura; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação da equação.

**Tabela 3.** Efeitos da idade e características antropométricas sobre a força muscular inspiratória e a determinação da pressão inspiratória crítica.

n=79	R	R <sup>2</sup>	Idade (anos)	Massa corpórea (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Resíduos	Valor-p
			$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$		
PI <sub>MAX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	0,63	0,40	-0,64	--	--	0,29	0,00±14,87	<0,001
PTh <sub>MAX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	0,64	0,41	-0,58	0,37	--	--	0,00±14,45	<0,001
PThC (cmH <sub>2</sub> O)	0,66	0,43	-0,62	0,23	--	--	0,00±14,95	<0,001
T <sub>LIM</sub> (s)	0,35	0,13	-0,35	--	--	--	0,00±520,57	<0,001
Nº de esforços inspiratórios	0,28	0,08	-0,28	--	--	--	0,00±111,70	0,013
% PI <sub>MAX</sub> (%)	0,31	0,09	-0,31	--	--	--	0,00±7,74	0,006
% PTh <sub>MAX</sub> (%)	0,38	0,14	-0,38	--	--	--	0,00±4,54	<0,001
W' (N/m <sup>2</sup> .s)	--	--	--	--	--	--	--	NS

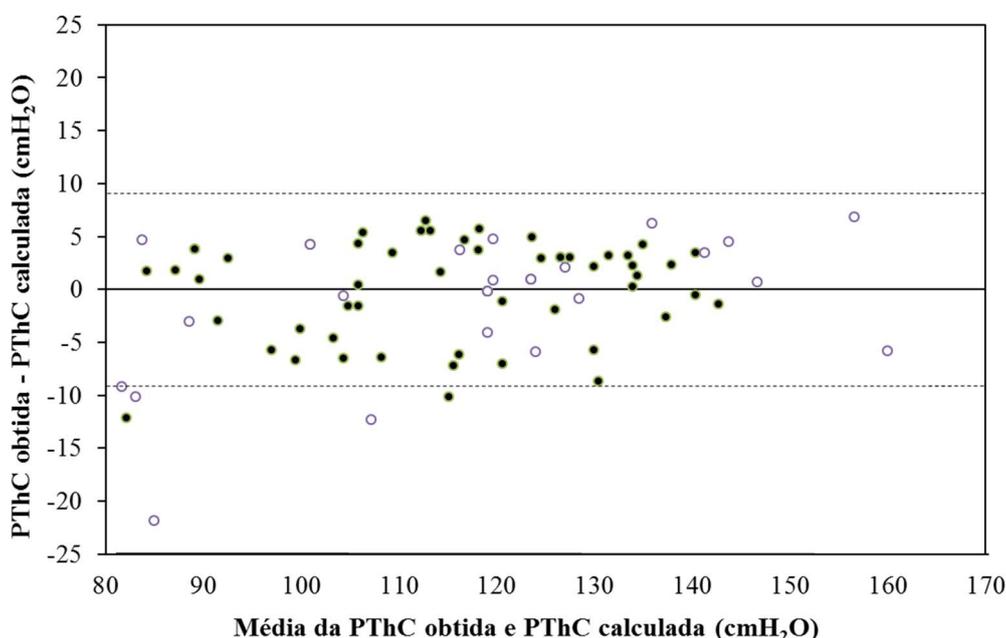
Resultados da regressão linear múltipla modelo *stepwise*. Os resíduos da regressão estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão. PI<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima; PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica; T<sub>LIM</sub>: tempo de resistência muscular inspiratória; %PI<sub>MAX</sub>: percentual da PI<sub>MAX</sub>; %PTh<sub>MAX</sub>: percentual da PTh<sub>MAX</sub>; W': constante de curvatura; IMC: índice de massa corpórea. R: índice de correlação linear; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação;  $\beta$ : coeficiente beta (inclinação da reta); NS: não significante (p>0,05).

### 3.3.3 Respostas ventilatórias e metabólicas ao exercício inspiratório utilizando a PThC

As respostas ventilatórias e metabólicas estão expressas na **Tabela 4**. Foi observada diferença entre o REPOUSO e RECUPERAÇÃO quando comparado ao INÍCIO, MEIO e FINAL do exercício para todas as variáveis estudadas ( $p < 0,05$ ), com exceção do RER e  $VE/VCO_2$  ( $p > 0,05$ ). Além disso, houve diferença entre o INÍCIO e FINAL somente para  $V_t$ ,  $T_e$ ,  $P_{ET}O_2$  e  $VE/VO_2$ , os quais diminuíram no FINAL ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, houve um aumento significativo do  $P_{ET}CO_2$  e do IPE, e diminuição da eficiência dos músculos inspiratórios ( $W_{ext}/VO_{2resp}$ ) no MEIO e no FINAL quando comparado aos valores do INÍCIO ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 4**).

### 3.3.4 Equação para determinação da PThC

Em relação a equação para determinação da PThC, nós observamos que a  $PTh_{MAX}$  foi o determinante principal da PThC ( $R=0,96$ ;  $R^2=0,92$ ,  $p < 0,001$ ); e a equação resultante foi:  $PThC = (0,97 * PTh_{MAX}) - 6,957$ . Além disso, os resultados da análise dos resíduos mostraram que o desvio padrão da equação foi de  $\sim 5$   $cmH_2O$  ( $0,00 \pm 4,60$   $cmH_2O$ ). Adicionalmente, um alto limite de concordância foi observado entre os valores obtidos e os estimados pela equação, sendo que apenas seis sujeitos (7,6%) se encontram fora do intervalo de confiança (**Figura 9**).



**Figura 9.** Limite de concordância entre os valores de PThC resultantes da equação e os valores obtidos durante o protocolo de determinação da PThC.

Círculos preenchidos (●): subgrupo utilizado para criar a equação; Círculos sem preenchimento (○): subgrupo utilizado para testar a equação.

**Tabela 4.** Respostas ventilatórias e metabólicas durante exercício inspiratório de carga constante usando a pressão inspiratória crítica (PThC).

n=79	REPOUSO	INÍCIO	MEIO	FINAL	RECUPERAÇÃO	Valor-p
Vt (mL)	975±425	2368±1047 <sup>*#</sup>	2230±929 <sup>*#</sup>	2001±854 <sup>*#§</sup>	914±410	<0,001
fR (ipm)	14±4	12±3 <sup>*#</sup>	12±3 <sup>*#</sup>	13±4 <sup>*#</sup>	16±4 <sup>*</sup>	<0,001
VE (L/min)	13,0±5,1	26,4±10,3 <sup>*#</sup>	26,0±9,6 <sup>*#</sup>	24,5±9,7 <sup>*#</sup>	13,7±6,2	<0,001
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	3,9±0,8	7,2±2,7 <sup>*#</sup>	7,6±2,6 <sup>*#</sup>	7,8±2,7 <sup>*#</sup>	4,2±1,2	<0,001
VCO <sub>2</sub> (mL/min)	318±101	612±256 <sup>*#</sup>	639±240 <sup>*#</sup>	617±208 <sup>*#</sup>	347±157	<0,001
RER	1,01±0,19	1,07±0,27	1,05±0,22	1,01±0,21	1,03±0,30	0,397
Ti (s)	1,28±0,43	1,12±0,34 <sup>*</sup>	1,11±0,36 <sup>*</sup>	1,13±0,44 <sup>*</sup>	1,08±0,30 <sup>*</sup>	<0,001
Te (s)	3,39±1,11	4,35±1,56 <sup>*#</sup>	4,06±1,10 <sup>*#</sup>	3,87±1,24 <sup>*#§</sup>	3,12±0,88	<0,001
Ti/Ttot	0,28±0,05	0,22±0,08 <sup>*#</sup>	0,23±0,09 <sup>*#</sup>	0,24±0,09 <sup>*#</sup>	0,27±0,05	<0,001
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	34±5	38±7 <sup>*</sup>	40±8 <sup>*#§</sup>	42±9 <sup>*#§</sup>	38±8	<0,001
P <sub>ET</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	97±8	90±10 <sup>*#</sup>	89±9 <sup>*#</sup>	86±11 <sup>*#§</sup>	94±9	<0,001
VE/VCO <sub>2</sub>	42±7	44±14	42±14	41±14	41±8	0,108
VE/VO <sub>2</sub>	42±12	48±20	44±16	42±17 <sup>§</sup>	43±14	0,034
METS	1,11±0,25	2,07±0,78 <sup>*#</sup>	2,18±0,75 <sup>*#</sup>	2,23±0,77 <sup>*#</sup>	1,20±0,35	<0,001
IPE	0,0(0,0-0,0)	3,0(1,0-5,0) <sup>*#</sup>	5,0(1,5-6,7) <sup>*#§</sup>	6,0(2,0-8,0) <sup>*#§</sup>	0,0(0,0-0,3)	<0,001
SENS	--	820±224	817±225	825±259	--	0,394
W <sub>ext</sub> (cmH <sub>2</sub> O/L/min)	--	2995(2088-4177)	2699(2027-4175)	2995(2088-4177)	--	0,062
VO <sub>2resp</sub> (mL/kg/min)	--	3,4±2,5	3,8±2,5	3,9±2,5	--	0,052
W <sub>ext</sub> /VO <sub>2resp</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mL)	--	18±6	17±5 <sup>§</sup>	16±5 <sup>§</sup>	--	0,004

Dados expressos como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). Vt: volume corrente; VE: volume minuto; fR: frequência respiratória; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; RER: taxa de troca respiratória; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ti/Ttot: razão entre o Ti e o tempo respiratório total; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração; P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub>: pressão parcial O<sub>2</sub> ao final da expiração; VE/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório de CO<sub>2</sub>; VE/VO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório de O<sub>2</sub>; METS: equivalente metabólico; IPE: índice de percepção de esforço; SENS: magnitude sensória; VO<sub>2resp</sub>: consumo de O<sub>2</sub> dos músculos respiratórios; W<sub>ext</sub>: taxa de trabalho externo da mecânica inspiratória; W<sub>ext</sub>/VO<sub>2</sub>: eficiência dos músculos respiratórios. \* <0,05 comparado ao REPOUSO; # <0,05 comparada a RECUPERAÇÃO; § <0,05 comparado ao INÍCIO (ANOVA *one-way* de medidas repetidas ou teste de Friedman com *post-hoc* de Tukey ou Dunn).

### 3.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram que: a PThC pode ser determinada utilizando o conceito de PC (**Tabela 2**); os valores de PThC foram primariamente influenciados pela idade e massa corpórea (**Tabela 3**); o exercício inspiratório contra a carga de PThC foi realizado por ~18 min (**Tabela 2**), e houve uma redução da eficiência dos músculos inspiratórios na fase FINAL do exercício (**Tabela 4**); além disso, foi observado que a PTh<sub>MAX</sub> foi o principal determinante da PThC.

O conceito de PC já havia sido aplicado previamente ao sistema respiratório por Martin *et al.* (1982) considerando as respostas ventilatórias (VE). Entretanto, do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a reportar a habilidade da musculatura inspiratória em realizar o exercício do tipo aeróbio expresso pelo T<sub>LIM</sub> dispendido por ~18 min na carga da PThC. Os valores de PThC (90,9±4,9 %PTh<sub>MAX</sub>) observados no presente estudo foram maiores que os previamente reportados para ventilação (50-80% VVM) (MARTIN *et al.*, 1982), e representam a demarcação da transição entre os domínios intenso e severo do exercício inspiratório. Adicionalmente, nossos resultados revelaram valores de PThC e T<sub>LIM</sub> inferiores quando comparados aos descritos para sistema cardíaco (~93% da máxima frequência cardíaca atingida durante o exercício e foi sustentada por ~47 minutos) (MIELKE *et al.*, 2011; BERGSTROM *et al.*, 2015) e maiores que os descritos para o sistema locomotor (~80% do VO<sub>2MAX</sub> e mantido por ~15 minutos) (WALSH, 2000; POOLE *et al.*, 2016). Estes resultados podem ser explicados pelas características da musculatura e a distância de difusão do sistema muscular inspiratório (WALSH, 2000). A musculatura inspiratória, em particular o músculo diafragma, apresenta um grande número de fibras do tipo I e alta concentração de enzimas com capacidade aeróbia, várias fontes de fluxo sanguíneo e grande resistência aos efeitos vasoconstritores sobre o diâmetro vascular (SHEEL, 2002), os quais combinados com a redução da distância de difusão fazem deste sistema o mais eficiente em relação à produção de energia aeróbia e resistência a fadiga. Entretanto, a redução da distância de difusão e predominância do trabalho aeróbio, o que é esperado ao nível da PThC, poderá resultar em menor estresse metabólico e, portanto, valores de trabalho anaeróbico inferiores (W') (**Tabela 2**) quando comparado ao sistema locomotor (BELASCO JUNIOR *et al.*, 2010; BERGSTROM *et al.*, 2014).

Apesar dessas características específicas, o trabalho da musculatura inspiratória durante os testes de resistência muscular inspiratória depende diretamente da força muscular inspiratória, volume pulmonar, padrão respiratório, carga inspiratória e da velocidade,

intensidade e duração da contração (FIZ *et al.*, 1998; EASTWOOD *et al.*, 2001). Com respeito a força e a resistência muscular respiratória, vários estudos reportaram que há um decréscimo delas com a idade (FIZ *et al.*, 1998; NEDER *et al.*, 1999; SIMÕES *et al.*, 2010), consistente com o que foi encontrado no presente estudo (**Tabela 3**). Com o processo de envelhecimento, há um aumento do volume residual e uma redução da capacidade pulmonar total, as quais afetam a mecânica respiratória e a força e resistência dos músculos respiratórios (FIZ *et al.*, 1998; NEDER *et al.*, 1999; SIMÕES *et al.*, 2010). Ainda, FIZ *et al.* (1998) postulou que indivíduos idosos desenvolvem fadiga inspiratória como um resultado da redução da dinâmica e força isométrica e redução do número de fibras do tipo II resistentes a fadiga (tipo IIa). Além disso, com o envelhecimento há uma redução da massa muscular (músculos diafragma e acessórios da respiração) e redução da produção de força para um mesmo nível de estímulo neural (NEDER *et al.*, 1999). A redução da produção de força muscular inspiratória pode ser observada com a redução dos valores de PThC com o avanço da idade (**Tabela 3**), uma vez que como o sistema locomotor o trabalho aeróbio e anaeróbio (i.e., valores inferiores de PC) são afetados pela idade (OVEREND *et al.*, 1992; NEDER *et al.*, 2000). No entanto, outro fator que afetou os valores de PThC no presente estudo foi a massa corpórea (**Tabela 3**). De acordo com a literatura, a massa corpórea está relacionada com o aumento do tamanho do músculo e massa corporal magra resultando assim em altos valores de  $PI_{MAX}$  (NEDER *et al.*, 1999; SIMÕES *et al.*, 2010). Contudo, Enright *et al.* (2007) observou que a composição corporal (i.e., massa magra) não afeta os valores de  $PI_{MAX}$  e a espessura do diafragma em adultos saudáveis quando comparado a pacientes com fibrose cística.

Adicionalmente a idade e a massa corpórea, o protocolo para a determinação da PC bem como o modelo matemático podem afetar os valores de PThC. Em relação ao protocolo, os valores de PC são ~15% maiores quando os sujeitos realizam um protocolo de exercício supramáximo do que quando é realizado exercícios submáximos (VANDERWALLE *et al.*, 1997). Além disso, de acordo com a literatura, indivíduos necessitam realizar pelo menos três testes até a falha com um intervalo de duração das séries de exercício entre 2-30 minutos (POOLE *et al.*, 2016; VANDERWALLE *et al.*, 1997), e o número de testes pode influenciar o modelo matemático a ser escolhido (ZAGATTO *et al.*, 2011; BERGSTROM *et al.*, 2014). O modelo linear relação pressão- $1/t$  é o mais utilizado na literatura para se determinar a PC (WALSH, 2000; BELASCO JUNIOR *et al.*, 2010); este modelo forneceu um bom ajuste para o cálculo da PThC e  $W'$  no presente estudo tendo como evidências os altos valores de coeficiente de determinação observados ( $R^2=0,90$ ) (**Tabela 2**). No entanto, embora os modelos

matemáticos influenciem os valores de PC, Zagatto *et al.* (2011) observou que não houve diferenças entre os quatro modelos matemáticos aplicados no estudo para se obter a frequência crítica de rebatidas de bola durante um protocolo de tênis de mesa realizado até a falha ou exaustão.

A respeito do tempo de exaustão, a musculatura inspiratória, como reportado acima, é altamente resistente a fadiga, embora a fadiga diafragmática possa ser observada quando há um aumento do trabalho respiratório como observado durante altas intensidades de exercício corporal total (SHEEL, 2002; DEMPSEY *et al.*, 2006; DEMPSEY *et al.*, 2008) ou durante o exercício inspiratório contra altas cargas inspiratórias ( $>75\%$  PTh<sub>MAX</sub>) (EASTWOOD *et al.*, 1994). Os fatores envolvidos na fadiga diafragmática são mudanças na mecânica ventilatória, hipoventilação alveolar e aumento da dispneia (ROMER, POLKEY, 2008; RAMSOOK *et al.*, 2016). Em relação a mecânica ventilatória, assim como no presente estudo (**Tabela 4**), Eastwood *et al.* (1994) observou uma redução do Vt e Te e um aumento da P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. Estas respostas são uma alternativa para a manutenção da eficiência inspiratória a altas cargas inspiratórias, embora valores de P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>  $>40$ mmHg representem uma inadequada resposta ventilatória (EASTWOOD *et al.*, 1994; EASTWOOD *et al.*, 1998; ROMER, POLKEY, 2008). Além disso, a redução do Vt afeta as trocas gasosas reduzindo a ventilação alveolar (EASTWOOD *et al.*, 1994; EASTWOOD *et al.*, 1998; ROMER, POLKEY, 2008). A hipoventilação alveolar está relacionada com a incapacidade dos músculos respiratórios em gerar a pressão requerida para aumentar a frequência respiratória, aumentar a produção de CO<sub>2</sub> e consumo de O<sub>2</sub>, e com as possíveis alterações na razão ventilação/perfusão resultante do aumento da pressão intratorácica promovido pelas altas cargas inspiratórias (EASTWOOD *et al.*, 1994; ROMER, POLKEY, 2008). Neste estudo, também foi observado um decréscimo da eficiência dos músculos inspiratórios ( $W_{ext}/VO_{2resp}$ ) associados com um aumento no índice de percepção ao esforço (IPE) do MEIO para o FINAL do exercício contra a PThC (**Tabela 4**). Neste sentido, há um aumento no recrutamento dos músculos acessórios da inspiração para manter o exercício, levando assim a uma distorção da parede torácica e redução da eficiência mecânica dos músculos respiratórios (ROMER, POLKEY, 2008; RAMSOOK *et al.*, 2016). Além disso, o recrutamento dos músculos inspiratórios acessórios aumenta o estímulo sensorio para o sistema nervoso central aumentando assim a intensidade da dispneia (i.e., IPE) (ROMER, POLKEY, 2008).

Em relação ao desenvolvimento da equação, foi observado que a PTh<sub>MAX</sub> foi o principal determinante da PThC ( $R=0,96$ ;  $R^2=0,92$ ,  $p<0,001$ ), enquanto que a P<sub>I</sub>MAX pareceu não

interferir diretamente nessa medida. Este resultado corrobora com os achados de Le Chevalier *et al.* (2000) que não observou correlação entre os torques isométricos e isocinéticos máximos (valores de pico) com os valores de PC para os músculos extensores do joelho. Adicionalmente, apesar do fato de que 7,6% dos sujeitos se encontram fora do intervalo de confiança devido uma superestimação dos valores de PThC, nós observamos uma boa concordância entre os valores de PThC médios e os estimados pela equação (**Figura 9**). Este achado permitirá o cálculo da PThC a partir de uma única visita, o qual está de acordo com diversos estudos que observaram medidas confiáveis da PC do sistema locomotor a partir de uma única visita com os valores obtidos no laboratório a partir de múltiplos testes de exercício (BERGSTROM *et al.*, 2014; KARSTEN *et al.*, 2014; KARSTEN *et al.*, 2015; TRISKA *et al.*, 2015). Além disso, é importante enfatizar que de acordo com o reportado previamente é esperado uma margem de erro de ~5% para os valores de PC (VANHATALO *et al.*, 2007; POOLE *et al.*, 2016), os quais são consistentes com o observado no presente estudo onde foi observado um erro de ~5cmH<sub>2</sub>O para os valores de PThC resultantes da equação (~4%).

#### ***Implicações clínicas e limitações do estudo***

Os resultados do presente estudo permitem estender o uso da PThC para a avaliação do desempenho dos músculos inspiratórios, o qual tem grande relevância para a prescrição de um programa de treinamento muscular inspiratório, uma vez que é esperado que as demandas ventilatórias observadas durante a PThC possam ser similares as impostas durante o exercício corporal total, e possam resultar em uma melhor resposta do que o programa de treinamento convencional utilizando percentuais da  $PI_{MAX}$ . Além disso, o conhecimento das respostas ventilatórias e metabólicas em sujeitos saudáveis é importante como base, uma vez que pacientes com doenças cardiorrespiratórias estão mais propensos a fadiga durante o exercício devido ao aumento do trabalho respiratório, levando uma redução da eficiência ventilatória (ROMER, POLKEY, 2008; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014).

Contudo, apesar dos achados promissores do presente estudo, existem algumas limitações como a ausência de medida do lactato sanguíneo que poderia fornecer informações adicionais a respeito do trabalho aeróbico e anaeróbico dos músculos inspiratórios durante a PThC. Além disso, a ausência das medidas do volume pulmonar expiratório final durante o protocolo de determinação da PThC, a avaliação da  $PI_{MAX}$  após o protocolo e a modulação de diferentes padrões respiratórios e volumes pulmonares poderiam trazer informações sobre como os mecanismos envolvidos na fadiga diafragmática (i.e., alterações na mecânica ventilatória, hipoventilação alveolar e aumento da dispneia) podem influenciar o desempenho

durante o exercício de resistência muscular inspiratório de alta intensidade. Adicionalmente, no presente estudo foram incluídos apenas homens e aplicado um único modelo matemático para a determinação da PThC. O conhecimento desta resposta em diferentes populações (mulheres e pacientes com doenças cardiorrespiratórias) poderia fornecer informações adicionais a respeito do melhor protocolo e modelo matemático para a determinação da PThC.

### **3.5 CONCLUSÃO**

Baseados nos achados do presente estudo nós podemos concluir que é possível determinar a PThC utilizando o conceito de PC, e esta é influenciada pela idade e massa corpórea em homens aparentemente saudáveis. Adicionalmente, observou-se uma diminuição do  $V_t$  e  $T_e$ , aumento do  $P_{ETCO_2}$ , redução da eficiência dos músculos inspiratórios ( $W_{ext}/VO_{2resp}$ ) e aumento da percepção de esforço referida na porção final do exercício inspiratório contra a carga da PThC. Além disso, a equação proposta no presente estudo permitiu a determinação da PThC a partir da  $PTh_{MAX}$ , que nesta população estudada pode ser realizada em apenas uma visita ao laboratório/clínica.

#### **4. ESTUDO II (versão em português com inclusão de ilustrações)**

---

**“Efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca”.** Vinicius Minatel, Alberto Porta, Patrícia Rehder-Santos, Bruno Araújo Ribeiro, Richard Ducatti, Renata Aparecida Gonçalves, Meliza Goi Roscani, Ester Silva, Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Aparecida Maria Catai.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Manuscrito submetido ao periódico *Journal of Applied Physiology* (ANEXO C)

## 4.1 RESUMO

O principal objetivo deste estudo foi avaliar o efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a variabilidade da frequência cardíaca utilizando métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) e não-lineares (análise simbólica). Vinte jovens saudáveis foram submetidos à exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, o qual consistiu de testes de cargas constantes realizados até a falha utilizando um resistor de carga inspiratória linear conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas. As cargas inspiratórias foram definidas após a determinação da máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto ( $P_{Th_{MAX}}$ ) (80%, 95%, 100% e 105% $P_{Th_{MAX}}$ ). Os tempos de resistência muscular inspiratória das cargas de 95%, 100% e 105% $P_{Th_{MAX}}$  foram utilizados para o cálculo da pressão inspiratória crítica ( $P_{ThC}$ ), e aplicados em um exercício de carga constante. As condições de repouso (SEM peça bucal, COM peça bucal e SHAM) das respostas da dinâmica cardíaca foram coletadas na posição sentada. Os resultados mostraram que a análise simbólica identificou um aumento mais pronunciado da modulação simpática cardíaca (0V%) nas cargas de intensidade de exercício severo (95% e 100% $P_{Th_{MAX}}$ ) ( $p < 0,001$ ) do que os métodos lineares. Este aumento da modulação simpática estava associado com o aumento da demanda metabólica ( $VO_2$ ) e mudanças no padrão respiratório ( $T_i/T_{tot}$ ) ( $R=0,25$ ,  $R^2=0,12$ ,  $\beta_{VO_2}=0,24$ ,  $\beta_{T_i/T_{tot}}=-0,25$   $p < 0,001$ ). Além disso, a condição SHAM apresentou os maiores valores de modulação parassimpática (AFabs e 2LV%) independente do modelo aplicado ( $p < 0,001$ ). Baseado nestes resultados, observamos que as alterações no controle cardíaco foram mais pronunciadas quando avaliadas por meio da análise simbólica comparativamente a análise linear, sendo observado um aumento da modulação simpática cardíaca e redução da VFC. Adicionalmente o exercício inspiratório agudo aplicado em jovens saudáveis até a intensidade da  $P_{ThC}$  (i.e., transição entre os domínios intenso e severo) resulta em uma menor modulação simpática cardíaca, quando comparado as demais intensidades.

**Palavras-chave:** músculo respiratório, exercícios respiratórios, sistema nervoso autônomo, controle cardiovascular, análise simbólica.

## 4.2 INTRODUÇÃO

A redução da força muscular respiratória tem sido relacionada com uma piora do controle autonômico cardíaco em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (GOULART *et al.*, 2016) e diabetes tipo II (KAMINSKI *et al.*, 2011). Por esta razão, diversos estudos têm utilizado o treinamento muscular inspiratório (TMI) de baixa e moderada intensidade – 30-50% da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ) – em diferentes patologias, e observaram que após o treinamento há uma melhora da modulação cardíaca, evidenciada pelo aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática nas condições de repouso (MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; KAMINSKI *et al.*, 2015). Contudo, alguns estudos aplicando intensidades similares não apresentaram mudanças nas respostas do sistema nervoso autônomo (SNA) avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (LAOUTARIS *et al.*, 2008; CORREA *et al.*, 2011). Esta ausência de resultados pode ser explicada pela falta de consenso sobre as intensidades de exercício inspiratório que devem ser aplicadas durante o TMI. Entretanto, não há uma intensidade que promova uma melhor resposta sistêmica (HAJGHANBARI *et al.*, 2013).

Além disso, o conhecimento dos efeitos agudos do exercício inspiratório sobre o controle cardíaco é outro fator que pode ter contribuído para ausência de resultados nos estudos de LAOUTARIS *et al.* (2008) e CORREA *et al.* (2011). Estas informações a respeito das respostas agudas podem contribuir para a prescrição da melhor intensidade de treino. Em relação as respostas agudas, é de nosso conhecimento apenas um único estudo que avaliou as respostas agudas da VFC durante o exercício inspiratório de diferentes intensidades em idosos saudáveis (ARCHIZA *et al.*, 2013). Nesse estudo, os autores observaram que em baixas intensidades ( $30\%PI_{MAX}$ ) há uma maior modulação parassimpática cardíaca enquanto ocorre redução da mesma durante o exercício inspiratório de alta intensidade ( $80\%PI_{MAX}$ ). No entanto, ainda faltam estudos que avaliem os efeitos agudos do exercício inspiratório de alta intensidade, visto que o conhecimento dessas respostas poderia contribuir para a prescrição de protocolos de TMI que resultem em melhores respostas do controle autonômico cardíaco.

Todavia, apesar do conhecimento de que a adição de uma carga resistiva pode aumentar a magnitude das mudanças na hemodinâmica cardiovascular (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000), e de que a respiração contribui para a dinâmica não linear do SNA (FORTRAT *et al.*, 1997), a maioria dos estudos utilizam métodos lineares para avaliar a dinâmica do período cardíaco (HP), ou seja análises no domínio do tempo e da frequência

(LAOUTARIS *et al.*, 2008; CORREA *et al.*, 2011; MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2013), com exceção de Archiza *et al.* (2013) que realizou análises de *plots* de Poincaré. No entanto, não há estudos do nosso conhecimento que avaliaram o controle autonômico cardíaco durante o exercício inspiratório utilizando outros métodos não lineares, tais como a análise simbólica. Diferentemente das análises lineares (tempo e frequência), a análise simbólica não necessita de uma definição de banda de frequência (PORTA *et al.*, 2007), e pode fornecer resultados e alterações relacionados ao controle cardíaco que não são aparentes em outras análises (MÄKIKALLIO *et al.*, 2002; HUIKURI *et al.*, 2003; GUZZETTI *et al.*, 2015). Isto pode ser observado no estudo de Guzzetti *et al.* (2015), no qual a análise simbólica apresentou melhores resultados em identificar certas peculiaridades do controle autonômico cardíaco (efeitos do aumento/redução dos estímulos do SNA no controle autonômico cardíaco), as quais não puderam ser observadas pelos índices do domínio do tempo e da frequência em pacientes sobre o efeito de anestesia.

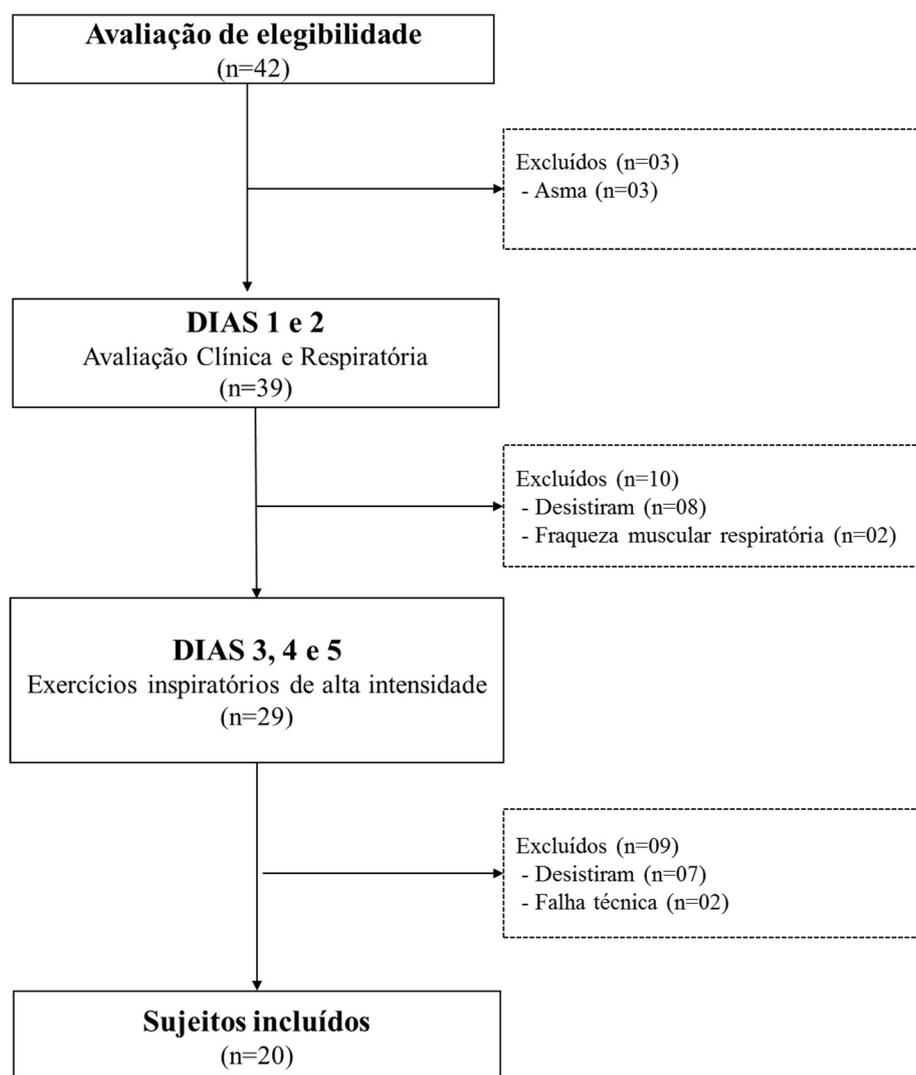
Baseado nas considerações apresentadas acima e ao recente achado de Guzzetti *et al.* (2015), a nossa hipótese é de que os índices da análise simbólica podem quantificar certas alterações agudas na modulação autonômica cardíaca durante o exercício inspiratório de alta intensidade as quais não podem ser visíveis utilizando métodos lineares (domínio do tempo e da frequência), permitindo assim subsídios para a prescrição de um programa de TMI de alta intensidade a partir do conhecimento das respostas agudas da modulação autonômica cardíaca. Portanto, o objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito agudo do exercício de resistência inspiratória de alta intensidade sobre a VFC utilizando métodos lineares e não lineares, a fim de identificar se há um modelo capaz de identificar de forma mais efetiva as alterações no controle cardíaco durante o exercício inspiratório. Adicionalmente, identificar se há uma carga inspiratória de alta intensidade que pode resultar em uma melhor resposta do controle autonômico cardíaco.

## **4.3 MÉTODOS**

### **4.3.1 Sujeitos**

Vinte homens fisicamente ativos oriundos da cidade de São Carlos, com idade entre 20 e 30 anos, foram avaliados e aceitaram participaram do estudo. Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil (processo nº 403.589)

(ANEXO A). Os critérios de inclusão adotados no presente estudo foram: ausência de fraqueza da musculatura respiratória, i.e., valores das pressões máximas estáticas <60% do predito para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999; HAUTMANN *et al.*, 2000); não apresentar diagnóstico de doenças cardiorrespiratórias e ou metabólicas; não utilizar medicamentos prescritos, drogas ilícitas e/ou ser tabagista; ausência de isquemias ou alterações eletrocardiográficas em repouso e durante o teste de exercício clínico; e índice de massa corpórea (IMC) <30 kg/m<sup>2</sup>. Os participantes excluídos bem como os motivos da exclusão estão apresentados na **Figura 10**.



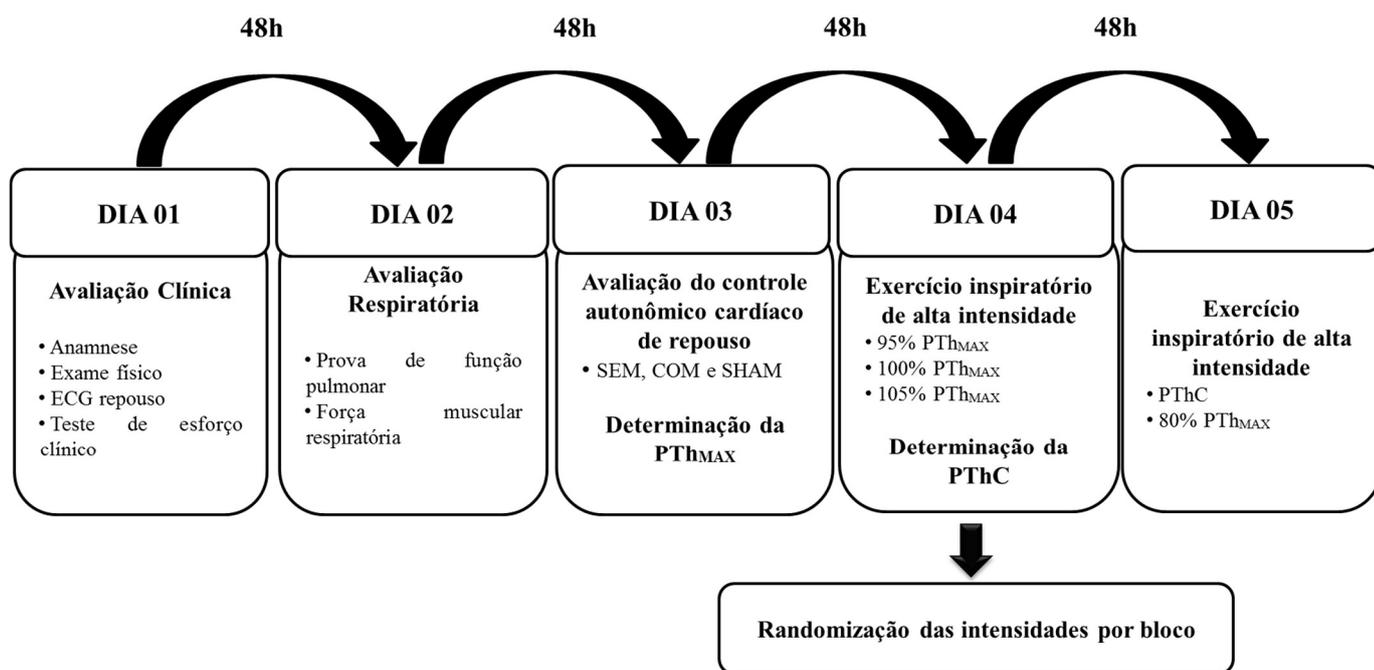
**Figura 10.** Diagrama de distribuição da amostra do Estudo II.

#### 4.3.2 Procedimento experimental

Os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica na presença de um médico cardiologista, a qual consistiu de anamnese, exame físico, eletrocardiograma (ECG) de doze

derivações em repouso e durante o teste de exercício clínico (protocolo de Ellestad) realizados no período da manhã na Unidade Saúde Escola (USE) – UFSCar. Adicionalmente, eles realizavam uma prova de função pulmonar, a qual era associada aos resultados da avaliação clínica a fim de determinar a elegibilidade. Após isso, eles realizavam a avaliação da força muscular respiratória seguida pelo protocolo de exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, sendo que ambos estão descritos abaixo.

O protocolo experimental foi realizado no período da tarde no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – Departamento de Fisioterapia – UFSCar, em dias alternados com um intervalo de pelo menos 48 horas (**Figura 11**). Durante os experimentos, a temperatura (22-24°C) e a umidade relativa do ar (40-60%) foram monitoradas e controladas. Os sujeitos foram instruídos a: não ingerir bebidas alcoólicas e/ou estimulantes por pelo menos 12 horas antes do teste, evitar exercícios intensos e ter uma boa noite de sono na noite anterior aos experimentos.



**Figura 11.** Descrição do protocolo experimental do Estudo II.

#### 4.3.2.1 Avaliação muscular respiratória

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002) na postura sentada utilizando um manovacuômetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, RS, Brasil) (**Figura 4**). Os valores de pressão inspiratória máxima (PI<sub>MAX</sub>) e pressão expiratória máxima

( $PE_{MAX}$ ) foram obtidos por meio de manobras estáticas realizadas a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente. Cada manobra foi repetida até três esforços reprodutíveis serem obtidos (uma variação menor que 10% entre elas), e os resultados foram comparados com os valores preditos para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999) a fim de identificar a presença de fraqueza muscular respiratória (valores <60% do predito) (HAUTMANN *et al.*, 2000).

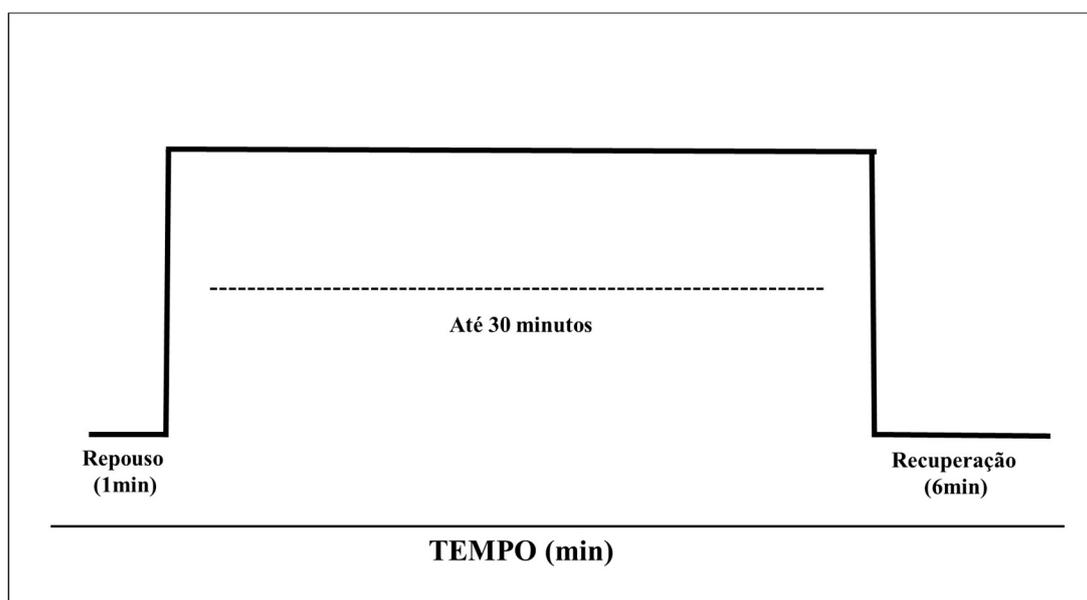
#### 4.3.2.2 Exercício de resistência inspiratória de alta intensidade

O exercício inspiratório de alta intensidade consistiu de um teste de carga constante realizado até a falha utilizando um resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe® K5, HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU) conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) (**Figura 5**). Entretanto, para determinar a carga aplicada durante o exercício inspiratório de carga constante, os sujeitos realizavam um teste de carga inspiratória incremental que iniciava com 50% $PI_{MAX}$  seguido de incrementos de 10% $PI_{MAX}$  a cada três minutos, até se atingir a máxima carga (100% $PI_{MAX}$ ) ou até a máxima carga que eles não conseguissem sustentar a respiração por pelo menos um minuto ( $PTh_{MAX}$ ) (EASTWOOD *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014) (**Figura 6**). A  $PTh_{MAX}$  foi tomada como a medida da resistência muscular inspiratória (EASTWOOD *et al.*, 1998; DALL'AGO *et al.*, 2006; HILL *et al.*, 2007; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014), e utilizada para a determinação das cargas inspiratórias de alta intensidade (80%, 95% 100% e 105% $PTh_{MAX}$ ).

Além disso, a fim de determinar a  $PThC$  o trabalho respiratório realizado (valores de pressão inspiratória) e o tempo de resistência muscular ( $T_{LIM}$ ) de cada teste de carga constante (95%, 100%, e 105%  $PTh_{MAX}$ ) foram plotados respectivamente no eixo da abcissa e ordenada, e então uma regressão linear passando pelos três pontos foi realizada utilizando a relação pressão-1/t (JONES *et al.*, 2010; POOLE *et al.*, 2016). A inclinação da linha paralela deslocada para baixo projetando-se a partir da origem deu-nos o valor da  $PThC$  em  $cmH_2O$  (MONOD, SCHERRER, 1965; JONES *et al.*, 2010; POOLE *et al.*, 2016) (**Figura 6**). Para a determinação da  $PThC$ , os exercícios inspiratórios contra a resistência foram realizados em um dia diferente do teste de carga inspiratória incremental, e a ordem das intensidades das cargas (95%, 100%, e 105%  $PTh_{MAX}$ ) foram aplicadas de acordo com o resultado da randomização em bloco (aumento ou decréscimo progressivo da intensidade das cargas) (**Figura 11**). Em outra visita, os sujeitos realizaram um teste de carga constante contra as cargas inspiratórias da  $PThC$  e 80% $PTh_{MAX}$ . Esta última intensidade se deve ao fato desta ser a carga mais comumente

utilizada para a avaliação da resistência dos músculos inspiratórios (HILL *et al.*, 2007; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014).

Todos os exercícios de resistência muscular inspiratória de carga constante consistiram de respirar continuamente, pelo máximo de tempo que eles conseguissem tolerar, contra uma resistência até a falha a fim de se determinar o tempo de resistência muscular de cada carga ( $T_{LIM}$ ). O  $T_{LIM}$  dos exercícios de resistência inspiratória de alta intensidade foi definido entre 1-30 minutos, com um intervalo de pelo menos 15 minutos entre eles (**Figura 12**). Em todos os testes os sujeitos foram orientados a manter a frequência respiratória entre 12-15 ipm por meio de um comando verbal (“puxa, puxa, solta, solta, solta”) realizado sempre pelo mesmo avaliador. As pressões geradas a cada respiração foram registradas e monitoradas no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU). Além disso, durante o exercício inspiratório, vigoroso encorajamento verbal foi provido para que eles mantivessem o exercício pelo máximo de tempo que pudessem tolerar, sendo que os critérios de interrupção eram: falha em disparar a mesma carga inspiratória em três inspirações consecutivas observadas no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU); índice de percepção de esforço  $>7$  na escala CR10 de BORG (BORG, 1982); quando eles completavam o teste (tempo máximo de 30 minutos) ou quando pediam para parar (falha voluntária).



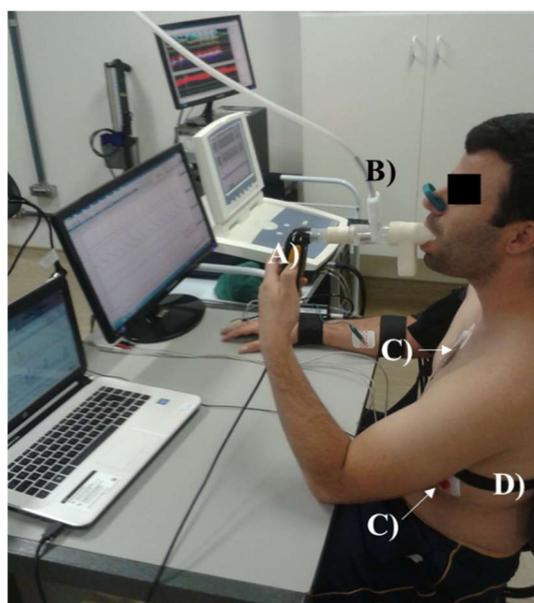
**Figura 12.** Descrição do protocolo de exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

Além disso, a fim de determinar o real efeito das cargas inspiratórias sobre a dinâmica cardíaca foram coletadas três condições de repouso na postura sentada, as quais foram utilizadas para traçar a linha de base dos sujeitos. Na primeira condição, os sujeitos foram instruídos a

respirar espontaneamente durante 12 minutos sem o uso de peça bucal (SEM). Subsequentemente, eles realizavam as outras duas condições que consistiam em respirar espontaneamente durante 12 minutos com uma peça bucal (COM) e condição *sham* (SHAM), sempre seguindo esta ordem. O SHAM consistia em respirar contra uma pressão de somente 3 cmH<sub>2</sub>O, a qual representa a mínima carga do equipamento.

#### 4.3.3 Aquisição e análise dos dados cardiorrespiratórios e metabólicos

Durante o exercício inspiratório de alta intensidade (PThC, 80%, 95%, 100% e 105% PTh<sub>MAX</sub>) e nas condições de repouso (SEM, COM e SHAM) os sinais de ECG e os intervalos RR (iRR) foram obtidos batimento-a-batimento em uma taxa de amostragem de 1kHz usando o BioAmp FE132 (ADInstruments, Sydney, NSW, Austrália), com os eletrodos posicionados na derivação MC5. Ainda, os movimentos respiratórios foram obtidos por uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália), e os sinais respiratórios e do ECG foram conectados à uma placa de aquisição de sinais biológicos (PowerLab 8/35, ADInstruments, Sydney, NSW, Austrália) (**Figura 13**).



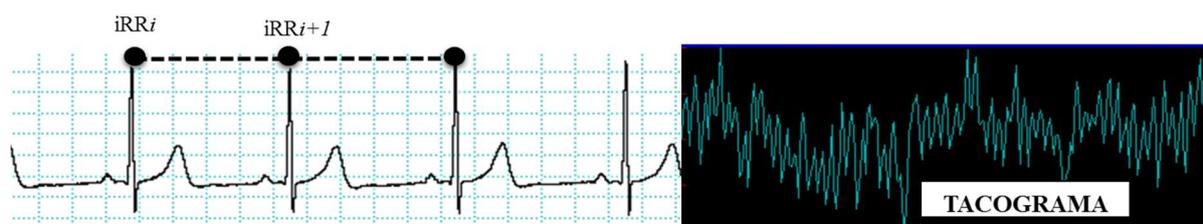
**Figura 13.** Ilustração da captação das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em repouso e durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

A) resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe<sup>®</sup> K5, IMT Technologies Ltd, Southam, Warwickshire, RU); B) pneumotacógrafo e conexão do sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St Paul, MN, EUA); C) posicionamento dos eletrodos e cabos para a coleta dos sinais eletrocardiográficos (BioAmp FE132, ADInstruments, Sydney, NSW, Austrália); D) cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália)

Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram monitorados e registrados respiração a respiração (ULTIMA/BreezeSuite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) durante todas as intensidades de exercício inspiratório de alta intensidade, e nas condições COM e SHAM. O pneumotacômetro foi calibrado previamente aos experimentos com uma seringa (3 L), bem como as células infravermelha de resposta rápida e a de zircônia utilizadas para a análise do  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ , respectivamente, as quais foram calibradas utilizando gases de concentrações conhecidas conforme descrito no manual do fabricante. Os parâmetros ventilatórios e metabólicos analisados foram: volume corrente ( $V_t$ ); frequência respiratória ( $f_R$ ); tempo inspiratório ( $T_i$ ); tempo expiratório ( $T_e$ ); e razão entre o  $T_i$  e o tempo total da respiração ( $T_i/T_{\text{tot}}$ ); volume minuto ( $VE$ ); consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) e pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ao final da expiração ( $P_{\text{ETCO}_2}$ ). As respostas ventilatórias e metabólicas foram analisadas usando a média do tempo despendido em cada carga ( $T_{\text{LIM}}$ ) e nas condições de repouso, após terem sido descartados os 30 segundos iniciais e finais de cada condição.

#### 4.3.3.1 Extração das séries

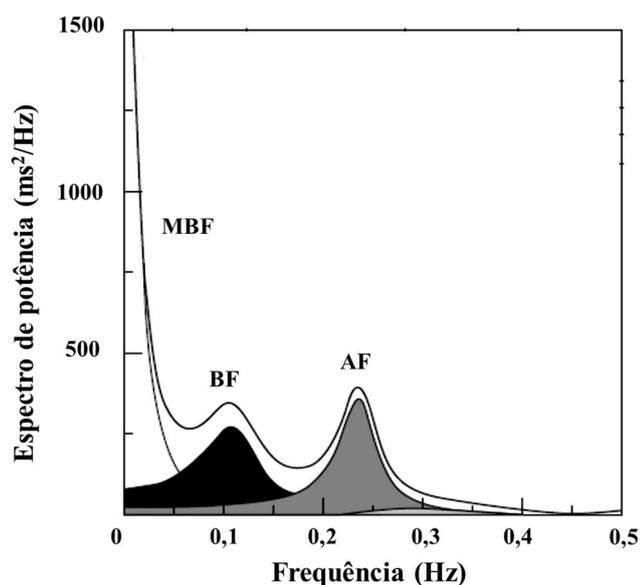
A extração das series temporais foram realizadas após a detecção do complexo QRS do ECG e a localização do ápice da onda R utilizando uma interpolação parabólica, na qual o período cardíaco (HP) foi considerado aproximadamente o  $iRR$ . A ocorrência dos complexos QRS foram cuidadosamente checados a fim de evitar a detecção de batimentos errôneos ou não reconhecidos. A série total extraída  $HP = \{HP(i), i=1, \dots, N\}$ , na qual  $i$  era o número progressivo de batimentos cardíacos, foi linearmente retificada (**Figura 14**). Visto que a análise está focada no controle cardiovascular em curtos períodos de tempo o comprimento  $N$  das séries foi de 256 pontos para todas as condições (TASK FORCE, 1996) a fim de realizar as análises da VFC por meio de métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) e não lineares (análise simbólica). No entanto, a análise da VFC durante o exercício inspiratório contra a resistência de 105%  $P_{\text{ThMAX}}$  não foi realizada devido à ausência dos pré-requisitos, i.e., menos de 256 pontos estacionários.



**Figura 14.** Exemplo da extração das séries do período cardíaco a partir dos sinais eletrocardiográficos.

#### 4.3.3.2 Domínio do tempo e da frequência

A VFC no domínio do tempo foi analisada pela média ( $\mu_{HP}$ ) e variância ( $\sigma^2_{HP}$ ) da sequência do HP previamente selecionados (TASK FORCE, 1996). A análise no domínio da frequência (análise espectral) foi realizada utilizando um modelo autorregressivo (PAGANI *et al.*, 1986; MALLIANI *et al.*, 1991), e as bandas de baixa frequência (BF – de 0,04 a 0,15 Hz) e a alta frequência (AF – de 0,15 a 0,40 Hz) foram obtidas (**Figura 15**). Esses componentes espectrais foram expressos em unidades absolutas (BFabs e AFabs) e unidades normalizadas (BFun e AFun) (TASK FORCE, 1996). A normalização dos índices consistiu na divisão de dada potência de cada componente espectral (BFabs ou AFabs) pela potência total menos a muito baixa frequência (<0,04Hz), e então multiplicado a razão por 100 (PAGANI *et al.*, 1986; MALLIANI *et al.*, 1991).

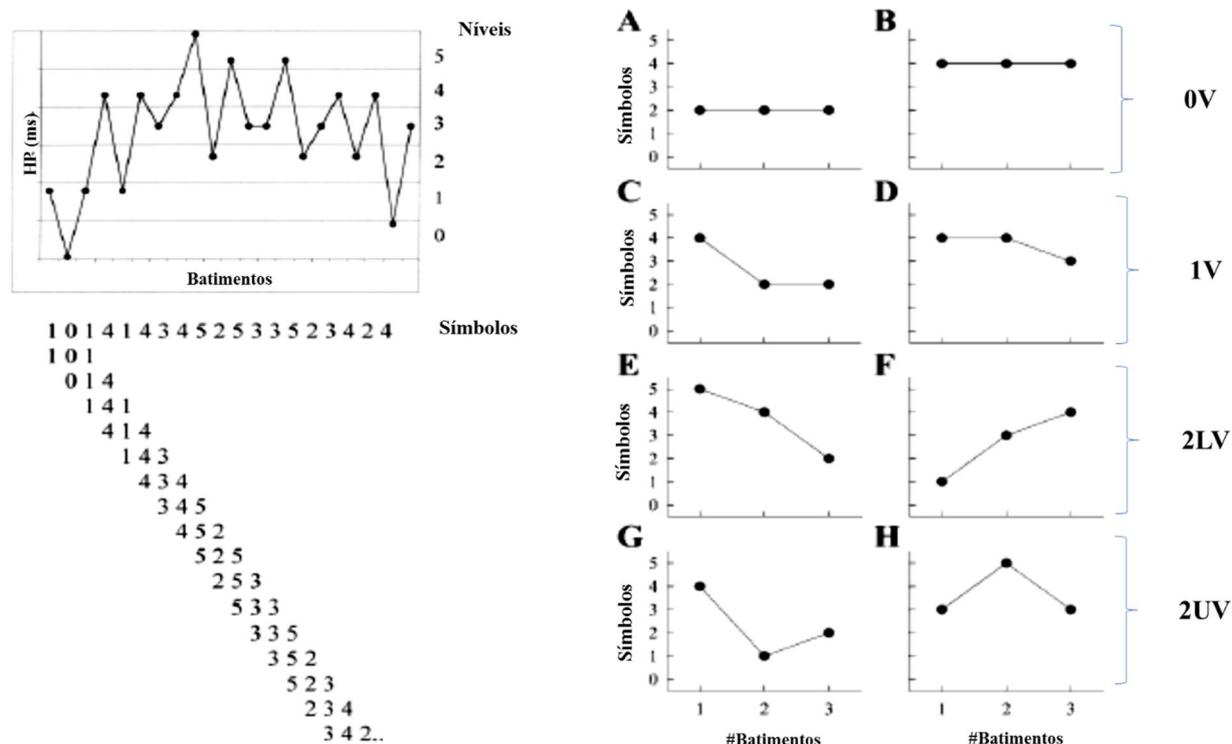


**Figura 15.** Decomposição das bandas de frequência obtidas a partir da análise das séries do período cardíaco utilizando o modelo autorregressivo. (Figura adaptada de TASK FORCE, 1996). AF: alta frequência; BF: baixa frequência; MBF: muito baixa frequência.

#### 4.3.3.3 Análise simbólica

A análise simbólica de intervalos R-R, em registros de curta duração, foi descrita por Porta *et al.* (2001) e este modelo consiste na distribuição das séries do HP em seis níveis (de 0 a 5), transformando-os em uma sequência de três símbolos a partir do qual os padrões serão construídos. Todos os possíveis padrões foram agrupados em quatro famílias sem que

houvessem perdas, de acordo com o número e tipos de variações entre os símbolos sucessivos: a) 0V: padrão sem nenhuma variação (três símbolos iguais); b) 1V: padrões com uma variação (dois símbolos consecutivos são iguais e o símbolo remanescente é diferente); c) 2LV: padrões com variações desejáveis (os três símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente); e d) 2UV: padrões com duas variações não desejáveis (os três símbolos formam um pico ou um vale) (**Figura 16**). No presente estudo, foram avaliadas a ocorrência dessas famílias (0V%, 1V%, 2LV%, e 2UV%). Ainda, estudos prévios utilizando bloqueio farmacológico (Guzzetti *et al.*, 2005) e testes autonômicos (PORTA *et al.*, 2001; PORTA *et al.*, 2007) mostraram que o 0V% está relacionado com a modulação simpática cardíaca, enquanto 1V% representa simultaneamente as modulações simpática cardíaca e vagal; 2LV% é predominantemente indicativo da modulação vagal e 2UV% expressa a modulação vagal cardíaca.



**Figura 16.** Exemplo da distribuição das séries do período cardíaco em níveis e criação dos padrões de sequência de três símbolos utilizados para a análise simbólica da VFC. (Figura adaptada de GUZZETTI *et al.*, 2005 e Porta *et al.*, 2007).

HP: período cardíaco; 0V: padrões sem nenhuma variação; 1V: padrões com uma variação; 2LV: padrões com duas variações desejáveis (rampa descendente ou descendente); 2UV: padrões com duas variações não desejáveis (presença de vale ou pico).

#### 4.3.4 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o *software* SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram utilizados para verificar a normalidade e homogeneidade da distribuição dos dados, respectivamente. Após isso, a ANOVA *one-way* para medidas repetidas (*post-hoc* de Tukey) foi aplicada para identificar a diferença entre as cargas inspiratórias, o tempo despendido até a falha ( $T_{LIM}$ ); o percentual relacionada a  $PI_{MAX}$ ; e as respostas ventilatórias, metabólicas e dos índices lineares e não lineares da VFC no repouso (SEM, COM e SHAM) e durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade (80%, 95%, 100% $PTh_{MAX}$  e  $PThC$ ). Adicionalmente, uma regressão linear múltipla modelo *stepwise* foi aplicada a fim de identificar se as variáveis ventilatórias e metabólicas influenciavam o comportamento dos índices lineares e não lineares da VFC. O nível de significância adotado para todos os testes foi  $p < 0,05$  e os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

### 4.4 RESULTADOS

#### 4.4.1 Características dos sujeitos e respostas ventilatórias e metabólicas ao exercício inspiratório de alta intensidade

As características dos sujeitos e os valores de força muscular respiratória estão apresentados na **Tabela 5**. Todos os sujeitos inclusos no presente estudo mostraram valores de força muscular respiratória dentro dos limites de normalidade preditos para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999). Além disso, as cargas inspiratórias aplicadas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade apresentaram um aumento significativo nos valores absolutos e no percentual relacionada a  $PI_{MAX}$  ( $\%PI_{MAX}$ ), seguido pela redução no  $T_{LIM}$  à medida que havia um aumento da intensidade aplicada (**Figura 17**), o que já era se esperado. Entretanto, nós não observamos diferença entre  $PThC$  e 95% $PTh_{MAX}$  para essas variáveis, apesar de a última apresentar valores ligeiramente maiores (**Figura 17**).

Em relação as respostas ventilatórias e metabólicas, nós não observamos diferença entre as condições para  $fR$  ( $p=0,072$ ) (**Figura 18**). No entanto, quando analisamos as respostas do  $V_t$ ,  $VE$  e  $VO_2$ , foram observadas diferenças entre COM e as condições SHAM e todas as intensidades de exercício de resistência inspiratória ( $p < 0,001$ ), e também entre SHAM e as demais intensidades de exercício ( $p < 0,001$ ) (**Figura 18**). Além disso, nós também observamos que o  $VO_2$  nas cargas de 95% e 100% $PTh_{MAX}$  foram diferentes dos observados na carga de 80% $PTh_{MAX}$  ( $p < 0,001$ ) (**Figura 18**). Adicionalmente, houve diferença entre o padrão

respiratório ( $T_i$ ,  $T_e$  e  $T_i/T_{tot}$ ) durante as condições de repouso (COM e SHAM) e o observado nas cargas de 80% $P_{Th_{MAX}}$ ,  $P_{ThC}$  e 95% $P_{Th_{MAX}}$  ( $p < 0,001$ ) (**Figura 18**). Ainda, foi encontrado que os valores de  $T_i/T_{tot}$  na carga de 100% $P_{Th_{MAX}}$  eram diferentes das condições COM, SHAM e 80% $P_{Th_{MAX}}$  ( $p < 0,001$ ) (**Figura 18**). Já em relação as respostas do  $P_{ETCO_2}$  nós observamos diferença apenas entre 80% $P_{Th_{MAX}}$  e 95% $P_{Th_{MAX}}$  (**Figura 18**).

**Tabela 5.** Idade, características antropométricas e valores de força muscular respiratória dos sujeitos.

n=20	Valores
Idade (anos)	24±3
Estatura (m)	1,78±0,06
Massa corpórea (kg)	77,0±8,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,2±2,3
<i>Força muscular respiratória</i>	
$PI_{MAX}$ (cmH <sub>2</sub> O)	153±13
Valor predito (cmH <sub>2</sub> O) <sup>a</sup>	136±2
%Predito (%)	112,8±8,8
$PE_{MAX}$ (cmH <sub>2</sub> O)	174±32
Valor predito (cmH <sub>2</sub> O) <sup>a</sup>	146±3
%Predito (%)	120,9±20,4

Dados expressos como média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corpórea;  $PI_{MAX}$ : pressão inspiratória máxima;  $PE_{MAX}$ : pressão expiratória máxima. <sup>a</sup>Valores preditos para a população brasileira por Neder *et al.* (1999).

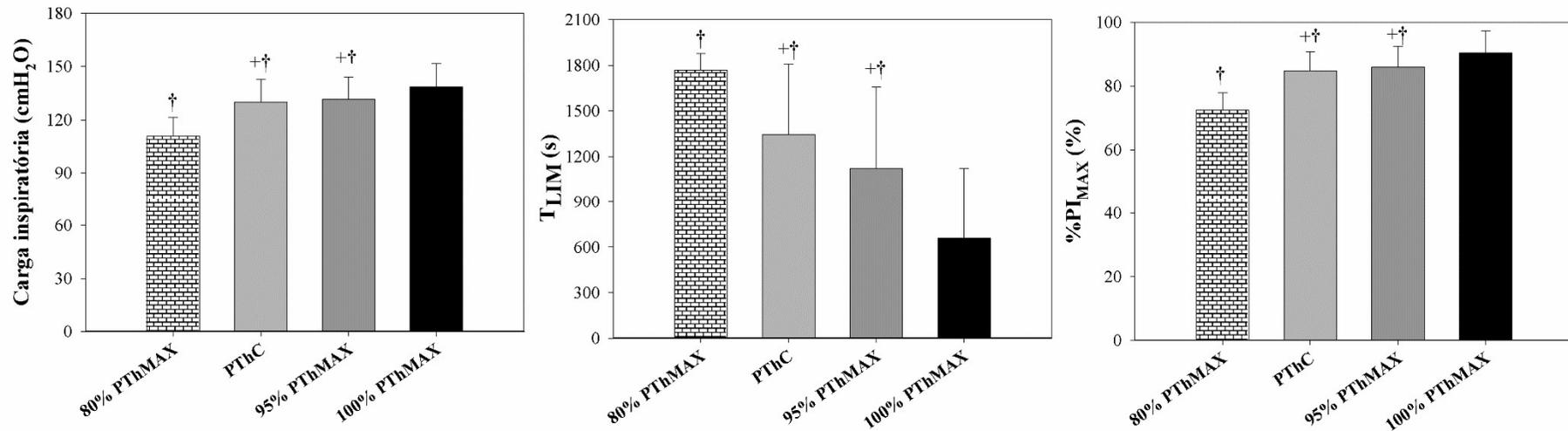
#### 4.4.2 VFC: domínio do tempo e frequência

Os resultados da análise da VFC utilizando os métodos de análise no domínio do tempo e da frequência estão apresentados na **Figura 19**. Foi identificada uma significativa diminuição da VFC nas diferentes intensidades de exercício de resistência inspiratória de alta intensidade quando comparado as condições de repouso (SEM, COM e SHAM) ( $p < 0,001$ ) (**Figura 19**). Ainda, foi encontrada diferença entre a  $\mu_{HP}$  COM e SEM ( $p = 0,043$ ), bem como entre 80% $P_{Th_{MAX}}$  e 100% $P_{Th_{MAX}}$  ( $p = 0,026$ ) (**Figura 19**). Em relação a  $\sigma^2_{HP}$ , houve diferença apenas entre as condições COM e 95% $P_{Th_{MAX}}$  ( $p = 0,031$ ) (**Figura 19**). Além disso, foi observada diferença para a BFun na condição SEM quando comparada a SHAM, 80% $P_{Th_{MAX}}$ , 95% $P_{Th_{MAX}}$ ,  $P_{ThC}$  e 100% $P_{Th_{MAX}}$  ( $p < 0,001$ ), e os menores valores de BFun foram observados no SHAM seguido de uma tendência do aumento da modulação simpática cardíaca com o

incremento das cargas inspiratórias (**Figura 19**). Diferentemente dos resultados da BFun, nós observamos que o SHAM apresentava os maiores valores de AFabs, e este foi diferente do encontrado nas condições SEM, 95%PTh<sub>MAX</sub>, PThC e 100%PTh<sub>MAX</sub> ( $p=0,002$ ) (**Figura 19**).

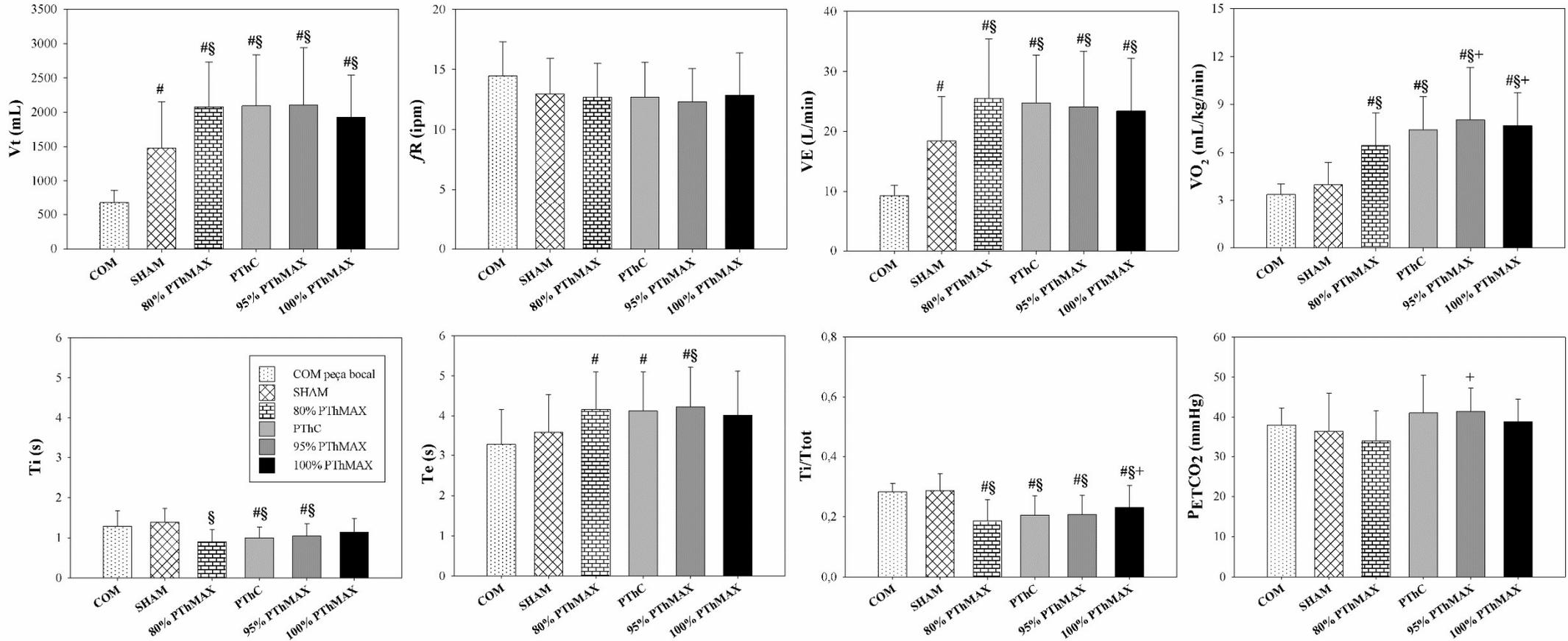
#### 4.4.3 VFC: análise simbólica

Em relação aos resultados da análise simbólica, nós encontramos resultados semelhantes ao do AFabs para o índice 2LV% (**Figura 20**). Os maiores valores de 2LV% foram encontrados na condição SHAM, e estes foram diferentes de SEM, 80%PTh<sub>MAX</sub>, 95%PTh<sub>MAX</sub>, PThC e 100%PTh<sub>MAX</sub> ( $p<0,001$ ) (**Figura 20**). Por outro lado, o SHAM apresentou os menores valores para o 0V% e este resultado foi diferente do encontrado nas cargas de 95%PTh<sub>MAX</sub> e 100%PTh<sub>MAX</sub> ( $p=0,006$  e  $p=0,002$ , respectivamente) (**Figura 20**). Apesar desses resultados, nós não observamos diferença para 1V% e 2UV% ( $p=0,179$  e  $p=0,145$ , respectivamente) (**Figura 20**).



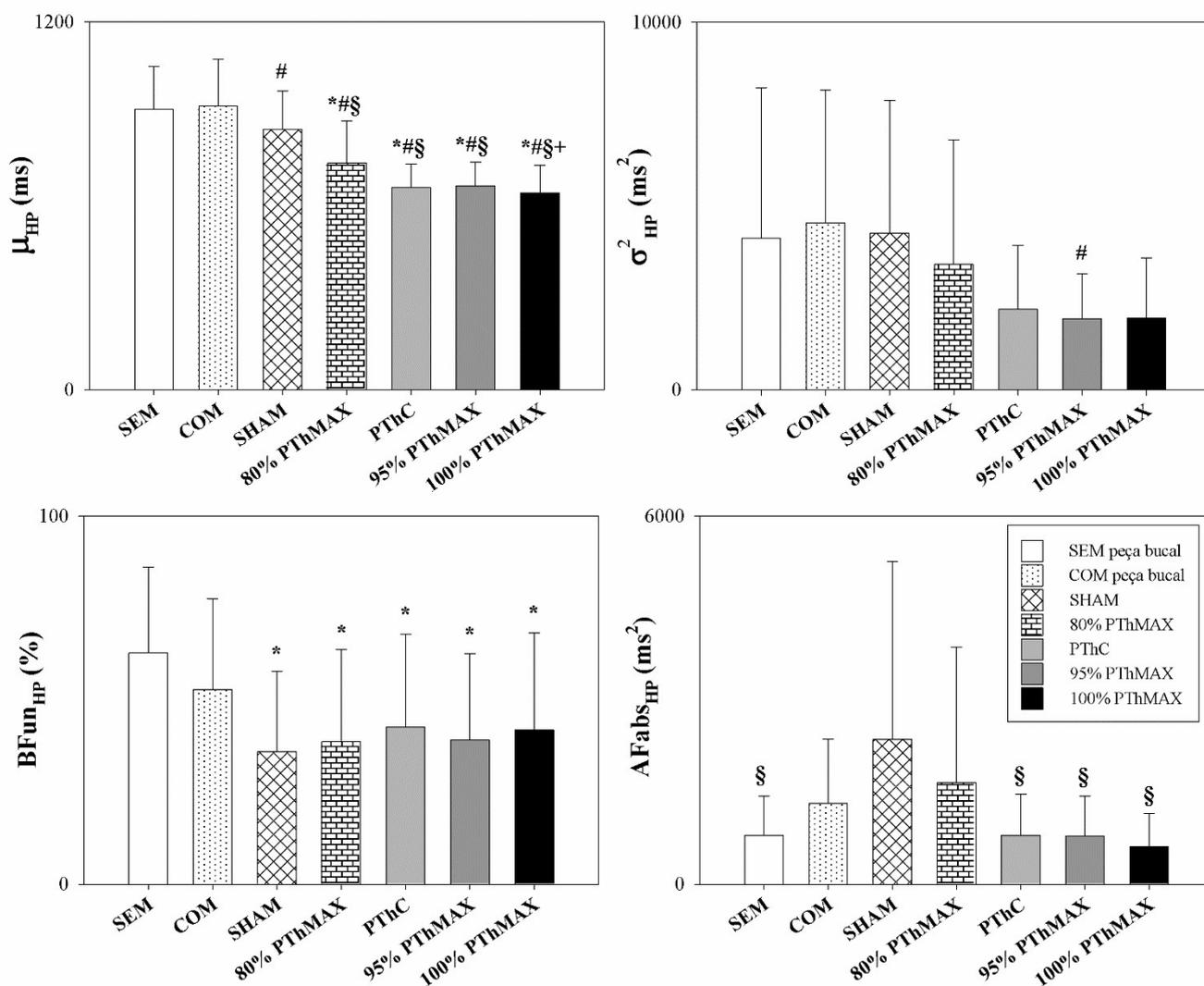
**Figura 17.** Valores das cargas inspiratórias, tempo de resistência muscular inspiratória (T<sub>LIM</sub>) e percentual relacionada a máxima pressão inspiratória (PI<sub>MAX</sub>) obtidos durante o teste de carga constante.

Dados expressos como média + desvio padrão. PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica; T<sub>LIM</sub>: tempo de resistência muscular inspiratória; %PI<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima. + <0,05 comparado a 80%PTh<sub>MAX</sub>; † <0,05 comparado a 100%PTh<sub>MAX</sub> (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).



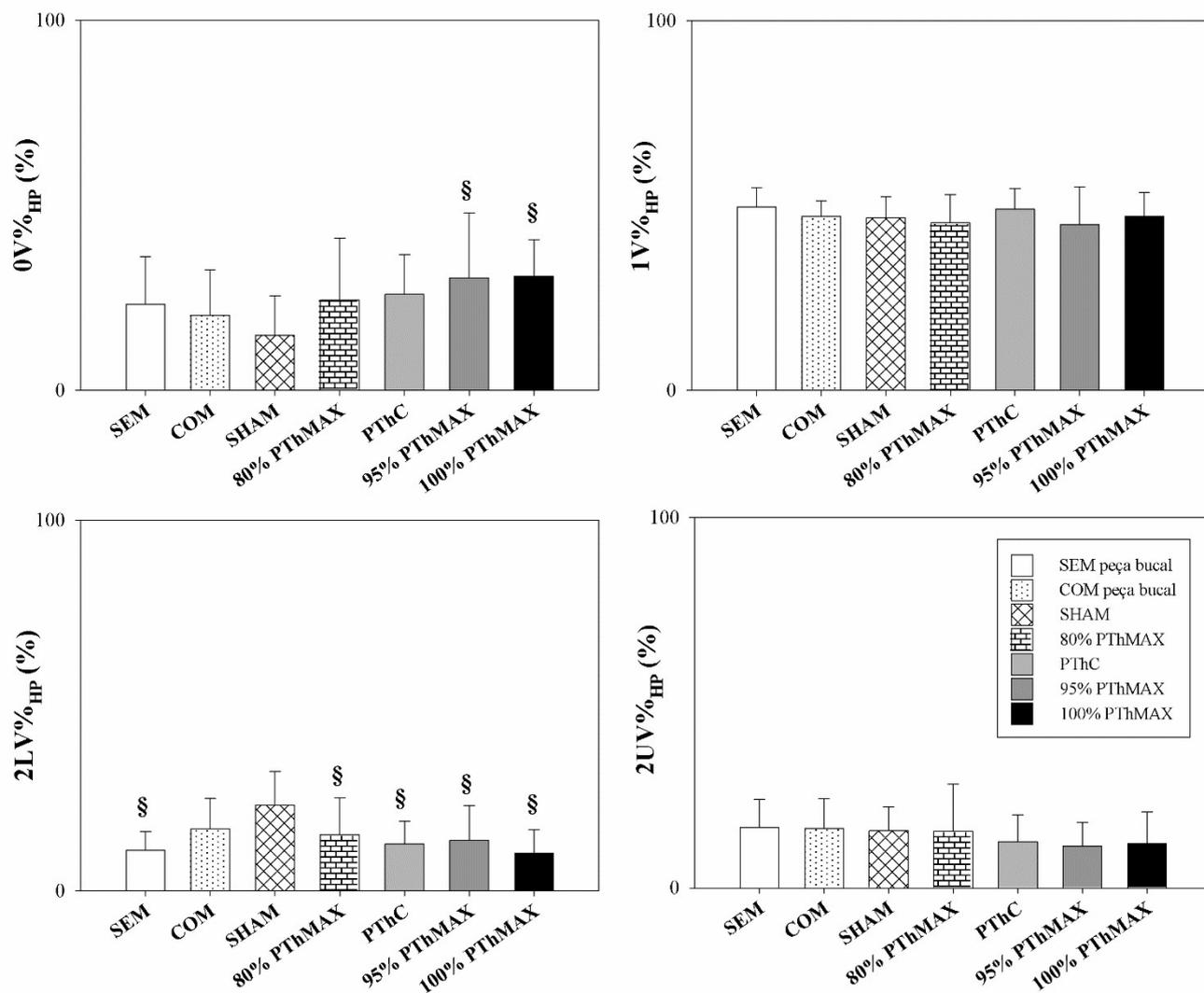
**Figura 18.** Respostas ventilatórias e metabólicas durante o repouso e ao exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

Dados expressos como média + desvio padrão. PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica; Vt: volume corrente; fR: frequência respiratória; VE: volume minuto; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ti/Ttot: razão entre o Ti e o tempo total da respiração; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração. # <math><0,05</math> comparado a COM; \$ <math><0,05</math> comparado ao SHAM; + <math><0,05</math> comparado a 80% PTh<sub>MAX</sub> (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).



**Figura 19.** Efeitos das cargas inspiratórias sobre os índices da VFC no domínio do tempo e da frequência.

Dados expressos como média + desvio padrão. PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica;  $\mu_{HP}$ : média do período cardíaco (HP);  $\sigma^2_{HP}$ : variância do HP; BFun: baixa frequência unidades normalizadas; AFabs: alta frequência valores absolutos. \* <0,05 comparado a SEM; # <0,05 comparado a COM; § <0,05 comparado ao SHAM; + <0,05 comparado a 80%PTh<sub>MAX</sub> (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).



**Figura 20.** Efeitos das cargas inspiratórias sobre os índices da análise simbólica da VFC.

Dados expressos como média + desvio padrão. PTh<sub>MAX</sub>: máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica; 0V%: percentual de padrões sem nenhuma variação; 1V%: percentual de padrões com uma variação; 2LV%: percentual de padrões com duas variações desejáveis; 2UV%: percentual de padrões com duas variações não desejáveis. § <0,05 comparado ao SHAM. (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).

#### 4.4.4 Efeitos das respostas ventilatórias e metabólicas sobre os índices da VFC

Quando nós analisamos os índices lineares da VFC (domínio do tempo e da frequência), a regressão linear múltipla modelo *stepwise* revelou uma associação entre o  $V_t$ ,  $VO_2$  e  $Ti/T_{tot}$  com a resposta da  $\mu_{HP}$ , mostrando que há uma relação negativa e fraca para as duas primeiras e positiva e fraca para a última (**Tabela 6**). Adicionalmente, a VE influenciou as respostas da  $\sigma^2_{HP}$  e da AFabs, ambos apresentando uma relação negativa e fraca (**Tabela 6**).

Em relação aos índices não lineares (análise simbólica), a análise de regressão linear múltipla modelo *stepwise* revelou uma associação entre  $VO_2$  e  $Ti/T_{tot}$  e a resposta do índice 0V%, mostrando que há uma correlação positiva e fraca com o primeiro e negativa e fraca com o último (**Tabela 6**). Nós também observamos que os valores de 2LV% foram influenciados pelo  $VO_2$  e  $Ti$ , ambos apresentando uma relação fraca entre as variáveis sendo que esta era negativa para o primeiro e positiva para o segundo (**Tabela 6**). Ainda, nós encontramos que as respostas do índice 2UV% foram influenciadas pelo  $Te$ , sendo esta uma relação negativa e moderada (**Tabela 6**).

**Tabela 6.** Efeitos das respostas ventilatórias e metabólicas sobre os índices da variabilidade da frequência cardíaca.

n=20	R	R <sup>2</sup>	Vt (mL)	VE (L/min)	VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	Ti (s)	Te (s)	Ti/Ttot	Resíduos	Valor-p
			β	β	β	β	β	β		
μ <sub>HP</sub>	0,61	0,38	-0,22	--	-0,38	--	--	0,22	0,00±122,59	<0,001
σ <sup>2</sup> <sub>HP</sub>	0,33	0,11	--	-0,33	--	--	--	--	0,00±2765,46	<0,001
BFun	--	--	--	--	--	--	--	--	--	NS
AFabs	0,21	0,04	--	-0,21	--	--	--	--	0,00±1672,50	0,025
0V%	0,35	0,12	--	--	0,24	--	--	-0,25	0,00±13,38	<0,001
1V%	--	--	--	--	--	--	--	--	--	NS
2LV%	0,42	0,17	--	--	-0,31	0,27	--	--	0,00±8,02	<0,001
2UV%	0,55	0,32	--	--	--	--	-0,55	--	0,00±7,15	<0,001

Resultados da regressão linear múltipla modelo *stepwise*. Os resíduos da regressão estão expressos como média ± desvio padrão. μ<sub>HP</sub>: média do período cardíaco (HP); σ<sup>2</sup><sub>HP</sub>: variância do HP; BFun: baixa frequência unidades normalizadas; AFabs: alta frequência valores absolutos; 0V%: percentual de padrões sem nenhuma variação; 1V%: percentual de padrões com uma variação; 2LV%: percentual de padrões com duas variações desejáveis; 2UV%: percentual de padrões com duas variações não desejáveis; Vt: volume corrente; VE: volume minuto; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ti/Ttot: razão entre o Ti e o tempo total da respiração. R: índice de correlação linear; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação; β: coeficiente beta (inclinação da reta); NS: não significante (p>0,05).

## 4.5 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram que os exercícios de resistência inspiratória de alta intensidade realizados acima da PThC resultaram em um aumento da modulação simpática cardíaca e uma significativa redução da VFC quando comparada as condições de repouso. Essa redução foi mais pronunciada quando aplicada a análise simbólica (**Figura 20**), e o aumento da modulação simpática cardíaca (0V%) estava associado com um aumento da demanda metabólica ( $VO_2$ ) e mudanças no padrão respiratório (redução da razão  $Ti/Ttot$ ) (**Tabela 6**). Este achado referente a análise simbólica confirma nossa hipótese de que esta análise seria capaz de melhor identificar as alterações do controle autonômico cardíaco durante exercício agudo de resistência inspiratória de alta intensidade que não puderam ser vistas nas análises no domínio do tempo e da frequência.

Os resultados da análise simbólica, mais precisamente o aumento do padrão 0V% nas cargas de exercício inspiratório mais altas (95% e 100%PTh<sub>MAX</sub>), está relacionado com o aumento das oscilações das ondas de características lentas (por ex. oscilações de baixa frequência) (PORTA *et al.*, 2001), que quando avaliada em estudos prévios com bloqueio farmacológico e testes autonômicos em sujeitos saudáveis e com patologias se mostrou associada com o aumento da modulação simpática (PORTA *et al.*, 2001; GUZZETTI *et al.*, 2005; PORTA *et al.*, 2007). Isto mostra que exercícios inspiratórios realizados até a carga da PThC ( $84,8 \pm 5,9 \%PI_{MAX}$ ) (**Figura 17**), a qual representa a demarcação da transição entre os domínios intenso e severo para o exercício inspiratório, resulta em uma tendência ao aumento da modulação simpática cardíaca sendo esta identificada apenas pela análise simbólica, o qual se torna evidente e estatisticamente significativa apenas quando o exercício inspiratório é realizado em intensidades de exercício severo (95% e 100%PTh<sub>MAX</sub>), i.e. acima da PThC (**Figura 20**). Este resultado corrobora com os achados reportados por Guzzetti *et al.* (2015), que embora tenham usado sujeitos e protocolos experimentais distintos do nosso, observaram que a análise simbólica pode identificar resultados os quais não foram encontrados quando eles analisaram os índices do domínio da frequência. Esta sensibilidade maior relacionada a análise simbólica para identificar as alterações no controle autonômico cardíaco está relacionada com o procedimento de simbolização, que diferente da análise no domínio da frequência, limita detalhes não essenciais, reduz o efeito do ruído e aprimora as informações relevantes presentes nas séries temporais (PORTA *et al.*, 2015a). Além disso, esta análise por não requerer nenhuma definição de bandas de frequência supre uma limitação importante dos resultados da análise da VFC no domínio da frequência que é sensibilidade na definição da banda, principalmente

relacionada ao ajuste do corte inferior da banda de BF (0,04 Hz) e a largura da banda de AF (em torno da frequência respiratória) (PORTA *et al.*, 2007).

Além da intensidade de exercício, a respiração contra uma carga inspiratória até a falha ou até a fadiga da musculatura respiratória aumenta a magnitude das alterações na hemodinâmica cardiovascular (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000) e a produção do trabalho muscular respiratório (COLLET *et al.*, 1986; EASTWOOD *et al.*, 1994; ROMER, POLKEY, 2008; RAMSOOK *et al.*, 2016). Durante a inspiração contra uma carga de resistência inspiratória a pressão intratorácica se torna mais negativa do que durante a respiração normal, levando a um aumento no gradiente de pressão sobre parede aórtica e na dimensão aórtica, bem como a um aumento do disparo dos barorreceptores aórticos e carotídeos (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). Essas alterações cardiovasculares resultam em um aumento da pressão de distensão transmural sobre a aorta reduzindo a pressão intravascular sistêmica, uma queda no volume de ejeção do ventrículo esquerdo secundária a diminuição da complacência e enchimento ventricular, e a um aumento na pós-carga do ventrículo esquerdo (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000). Isso gera uma queda na pressão arterial e diminuição da atividade muscular simpática, a qual estimula os barorreceptores aórtico e cardíaco (barorreflexo cardiopulmonar). Além disso, é observado um aumento da atividade simpática periférica, a qual é tempo dependente, quando os exercícios inspiratórios são realizados adotando altas intensidades de contração muscular (ROMER, POLKEY, 2008).

O aumento da produção do trabalho inspiratório leva a um aumento no consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) para manter a demanda metabólica, ao recrutamento dos músculos acessórios da inspiração para manter o exercício, o que promove uma distorção da parede torácica e redução da eficiência da mecânica respiratória; aumento na razão espaço morto e ventilação alveolar; e alterações na razão ventilação perfusão devido ao aumento da pressão intratorácica (COLLET *et al.*, 1986; EASTWOOD *et al.*, 1994; ROMER, POLKEY, 2008; RAMSOOK *et al.*, 2016). O incremento do  $VO_2$  durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade é devido ao recrutamento de grande número de unidades motoras e fibras musculares, especialmente as do tipo IIa e IIb (fibras musculares altamente fatigáveis) (SHEEL, 2002; ROMER, POLKEY, 2008). O aumento no recrutamento deste tipo de fibras resulta em um aumento da deposição de metabólitos no diafragma, promovendo a ativação da via metaborreflexa carregada pela estimulação das fibras nervosas do tipo III e IV até o centro cardiovascular na medula oblonga, induzindo a inibição vagal cardíaca e estimulação simpática

periférica (MITCHELL, 1990; SHEEL, 2002; ROMER, POLKEY, 2008). Além disso, o aumento da atividade simpática periférica promovido pelo exercício inspiratório também está relacionado com a inibição do reflexo de estiramento pulmonar e estimulação dos quimiorreceptores carotídeos (ROMER, POLKEY, 2008). Esses mecanismos explicam a relação entre o  $\text{VO}_2$ , o aumento da modulação simpática cardíaca (0V%) e redução da modulação parassimpática (2LV%) observada neste estudo (**Tabela 6**).

Outro importante fator envolvido no controle cardíaco, especialmente para a dinâmica não linear das séries, é a respiração (FORTRAT *et al.*, 1997). As fases respiratórias são a principais responsáveis por este comportamento dinâmico, pois elas resultam na ativação de diferentes mecanismos reflexos, p.e. durante a inspiração há a ativação das vias vagais aferentes induzidas pela insuflação pulmonar, e na expiração há um aumento na atividade nervosa simpática muscular (ECKBERG, ORSHAN, 1977; SEALS *et al.*, 1990; SEALS *et al.*, 1993). Em relação a influência das fases respiratórias sobre a VFC, nós observamos que a modulação parassimpática (2LV% e 2UV%) sofre a ação do  $T_i$  e  $T_e$  (**Tabela 2**). O aumento na modulação parassimpática está relacionado ao  $T_i$ , pois durante a inspiração há um aumento do disparo do nervo frênico combinado com a diminuição da ação simpática (ECKBERG *et al.*, 1985). Por outro lado, o  $T_e$  está associado com a redução da modulação parassimpática devido ao aumento do fluxo simpático durante a expiração, o qual se inicia no início da expiração e atinge o pico ao final desta fase (ECKBERG, ORSHAN, 1977). Além disso, as respostas da VFC são influenciadas pela frequência respiratória, padrão respiratório (ECKBERG, ORSHAN, 1977; ECKBERG *et al.*, 1985; STRAUSS-BLASCHKE *et al.*, 2000; HEPBURN *et al.*, 2005) e volumes pulmonares (SEALS *et al.*, 1990).

Embora a frequência respiratória influencie as respostas da VFC (STRAUSS-BLASCHKE *et al.*, 2000), no presente estudo não foi observado diferença da frequência respiratória entre as condições estudadas (**Figura 18**). Entretanto, o padrão respiratório ( $T_i/T_{tot}$ ) e os volumes pulmonares ( $V_t$  e  $V_E$ ) influenciaram as respostas dos índices lineares e não lineares da VFC (**Tabela 6**). O  $T_i/T_{tot}$  reduz com o aumento do esforço inspiratório (**Figura 18**) fazendo com que a inibição da modulação simpática cardíaca ocorra antes da fase inspiratória (SEALS *et al.*, 1990). Este mecanismo explica a relação entre o  $T_i/T_{tot}$  com o aumento na  $\mu_{HP}$  e diminuição do 0V% observados neste estudo (**Tabela 6**). Em relação aos volumes pulmonares, está bem estabelecido que o aumento do  $V_t$  e  $V_E$  resultam em alterações na modulação autonômica cardíaca, as quais podem ser explicadas pela estimulação da descarga simpática pré-ganglionar, ativação dos reflexos de insuflação pulmonar simpatoinibitórios

(ativação do reflexo Hering-Breuer) e aumento na retroalimentação da fase vagal pulmonar aferente (SEALS *et al.*, 1993; BERNARDI *et al.*, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2013).

A magnitude da inibição simpática está relacionada com a profundidade da inspiração, embora, de acordo com Eckberg *et al.* (1985) pode ocorrer em níveis de volume pulmonar moderados. Os autores relatam que o aumento do  $V_t$  de 30 para 50% da capacidade inspiratória resultou na inibição quase completa da atividade nervosa simpática muscular a partir do início/meio da inspiração até o início/meio da expiração, e o mesmo não foi observado quando eles realizaram uma inspiração de 50% para 70% do  $V_t$  (ECKBERG *et al.*, 1985). Esses resultados podem explicar o aumento da modulação parassimpática observada na condição SHAM do presente estudo (**Figura 19 e 20**), uma vez que nesta condição o  $V_t$  e VE eram maiores quando comparados a condição COM, ou seja um moderado volume pulmonar, e menor do que os volumes pulmonares identificados durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade (altos volumes pulmonares) (**Figura 18**). Além disso, os altos valores de  $V_t$  e VE, resultante da adição de uma carga de resistência inspiratória durante o exercício inspiratório, pode explicar a relação dessas variáveis com a redução na  $\mu_{HP}$ ,  $\sigma^2_{HP}$  e especialmente com AFabs (**Tabela 6**), uma vez que em altos volumes pulmonares a inibição simpática não é eficiente (ECKBERG *et al.*, 1985) resultando assim em um aumento da modulação simpática cardíaca e redução da modulação vagal cardíaca.

### ***Implicações clínicas e limitações do estudo***

Os resultados do presente estudo nos permitiram entender os mecanismos envolvidos agudamente com o controle autonômico cardíaco durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. O conhecimento desses mecanismos é relevante principalmente para a prescrição de um programa de TMI, especialmente porque no presente estudo nós pudemos identificar que o exercício inspiratório até o domínio intenso, i.e., até a PThC não resulta em um grande aumento da modulação simpática cardíaca quando comparada as cargas de alta intensidade (95% e 100% PTh<sub>MAX</sub>) aplicadas neste estudo.

Entretanto, apesar dos achados promissores reportados no presente estudo, existem algumas limitações como o controle da frequência respiratória que acabou restringindo as estratégias ventilatórias dos sujeitos durante o exercício respiratório de alta intensidade. Outras limitações são a ausência da medida do volume pulmonar ao final da expiração e da atividade nervosa simpática periférica durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade. Essas medidas poderiam trazer informações adicionais a respeito da mecânica ventilatória, hipoventilação alveolar e do aumento da dispneia, bem como suas relações com a estimulação

da atividade nervosa simpática periférica. Além disso, os achados do presente estudo são limitados devido a inclusão de apenas homens jovens e saudáveis. Por esta razão é necessário o desenvolvimento de outros estudos incluindo mulheres, sujeitos de diferentes faixas etárias e pacientes com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas.

## 4.6 CONCLUSÃO

As alterações no controle cardíaco foram mais pronunciadas quando avaliadas por meio da análise simbólica comparativamente a análise linear (domínio do tempo e da frequência), sendo observado um aumento da modulação simpática cardíaca e redução da VFC quando comparado as condições de repouso. Os índices da VFC apresentaram diferenças em intensidades de exercício inspiratório acima da PThC, i.e., intensidades inspiratórias severas (95% e 100%PTh<sub>MAX</sub>), onde o aumento da modulação simpática cardíaca (0V%) foi mais evidente. Este resultado esteve associado com o aumento da demanda metabólica ( $VO_2$ ) e alterações no padrão respiratório (redução da razão  $Ti/T_{tot}$ ). Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que a prescrição de um programa de TMI até a transição do domínio intenso para o severo, ou seja, até a PThC, pode ser aplicado uma vez que até essa intensidade há um menor aumento da modulação simpática cardíaca.

## **5. ESTUDO III (versão em português com inclusão de ilustrações)**

---

**“Avaliação da sensibilidade barorreflexa durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade”**. Vinicius Minatel, Alberto Porta, Patrícia Rehder-Santos, Mariana de Oliveira Gois, Bruno Araújo Ribeiro, Richard Ducatti, Renata Aparecida Gonçalves, Meliza Goi Roscani, Ester Silva, Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Aparecida Maria Catai.

## 5.1 RESUMO

A respiração possui um grande impacto sobre a dinâmica do controle cardiovascular, no entanto a aplicação de uma carga de resistência inspiratória pode potencializar as mudanças na hemodinâmica cardiovascular. Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar o comportamento da sensibilidade barorreflexa (SBR) durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade utilizando os métodos da sequência ( $\alpha_{SEQ}$ ), análise espectral por função de transferência ( $\alpha_{FT}(BF)$ ) e modelo de circuito fechado ( $\alpha_{CL}$ ). Adicionalmente, avaliar se as variáveis ventilatórias influenciam o comportamento da SBR. Vinte jovens saudáveis foram submetidos ao exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, o qual consistiu de testes de cargas constantes realizados até a falha utilizando um resistor de carga inspiratória linear conectado em séries a um sistema de análise de trocas gasosas. As cargas inspiratórias foram definidas após a determinação da máxima carga inspiratória sustentada por pelo menos um minuto ( $PTh_{MAX}$ ) (80%, 95%, 100% e 105% $PTh_{MAX}$ ). O tempo de resistência muscular inspiratória das cargas de 95%, 100% e 105% $PTh_{MAX}$  foram utilizados para o cálculo da pressão inspiratória crítica, e aplicado em um exercício de carga constante. As condições de repouso (SEM peça bucal, COM peça bucal e SHAM) foram realizadas a fim de identificar os reais efeitos das cargas inspiratórias sobre a SBR. Há uma redução da SBR durante o exercício inspiratório de alta intensidade independente do modelo aplicado quando comparado às condições de repouso ( $p < 0,001$ ). O  $\alpha_{FT}(BF)$  apresentou relação com as cargas inspiratórias ( $R = -0,32$   $p = 0,002$ ), percentual relacionado a pressão inspiratória máxima ( $R = -0,46$   $p < 0,001$ ) e o tempo de resistência muscular inspiratória ( $R = 0,34$   $p = 0,004$ ). Ainda, houve relação entre as variáveis ventilatórias e os valores da SBR durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade ( $p < 0,005$ ). No entanto, apenas os valores do  $\alpha_{SEQ}$  parecem não sofrer influência do padrão respiratório ( $Ti$ ,  $Te$  e  $Ti/Ttot$ ) ( $p > 0,05$ ). Portanto, podemos concluir que há uma redução da SBR durante o exercício de resistência muscular inspiratória de alta intensidade quando comparada as condições de repouso e que todos os métodos aplicados neste estudo se mostraram adequados para a avaliação da mesma, apesar do  $\alpha_{SEQ}$  parecer não sofrer influência do padrão respiratório adotado durante o exercício. Além disso, apenas o  $\alpha_{FT}(BF)$  se mostrou capaz de quantificar os efeitos das cargas inspiratórias sobre o controle autonômico cardiovascular avaliado pela SBR.

**Palavras-chave:** resistência muscular inspiratória, padrão respiratório, controle cardiovascular, função barorreflexa, interação cardiopulmonar.

## 5.2 INTRODUÇÃO

A respiração possui um grande impacto sobre a dinâmica do controle cardiovascular, atuando na manutenção do débito cardíaco (BOUTELLIER, FARHI, 1986), regulação da frequência cardíaca e pressão arterial por meio da modulação das vias barorreflexa e ativação do sistema nervoso autônomo (SNA) (ECKBERG, ORSHAN, 1977; ELSTAD *et al.*, 2015). Os impactos da respiração sobre o SNA e atividade dos barorreceptores são decorrentes da modulação da frequência respiratória, do padrão respiratório (ECKBERG, ORSHAN, 1977; ECKBERG *et al.*, 1985; STRAUSS-BLASCHKE *et al.*, 2000; HEPBURN *et al.*, 2005) e volumes pulmonares (SEALS *et al.*, 1990). No entanto, as fases respiratórias são as principais responsáveis por este comportamento dinâmico do controle cardiovascular, uma vez que diferentes mecanismos reflexos periféricos e centrais são ativados durante as fases do ciclo respiratório (ECKBERG, ORSHAN, 1977; SEALS *et al.*, 1990; SEALS *et al.*, 1993). Apesar da modulação da respiração por si só ser um fator determinante para o controle cardiovascular (BAEKEY *et al.*, 2010), a aplicação de uma carga de resistência inspiratória pode potencializar as mudanças na hemodinâmica cardiovascular (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000).

A adição de uma carga inspiratória faz com que a pressão intratorácica se torne mais negativa do que durante a respiração normal, resultando em um aumento do volume de ejeção do ventrículo direito, redução do volume de ejeção do ventrículo esquerdo, e uma queda da pressão arterial que resulta em um aumento do disparo dos barorreceptores aórtico e carotídeos (GUZ *et al.*, 1987; SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). A justificativa para a aplicação de exercícios inspiratórios contra uma resistência se deve ao fato de que a redução/fraqueza da força muscular respiratória está relacionada com a disfunção do SNA (KAMINSKI *et al.*, 2011; GOULART *et al.*, 2016). Além disso, sujeitos com fraqueza muscular respiratória contribuem para excitação da hiperatividade do metaborreflexo diafragmático durante o exercício, resultando em um aumento da atividade vasoconstritora simpática, redução da perfusão na musculatura esquelética e limitação ao exercício (HARMS *et al.*, 1997; HARMS *et al.*, 1998; DEMPSEY *et al.*, 2006). Portanto, a fim de minimizar os efeitos da redução da força muscular respiratória e promover uma melhoria do controle cardiovascular, tem se aplicado protocolos de treinamento muscular inspiratório (TMI) utilizando intensidades de exercício inspiratório entre baixa e moderado, ou seja, entre 30-50% da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ) (MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2013). Estes estudos mostraram uma melhora da força muscular

respiratória, do desempenho durante o exercício e da modulação autonômica cardiovascular (DALL'AGO *et al.*, 2006; JOHNSON *et al.*, 2007; JAENISCH *et al.*, 2011; ASLAN *et al.*, 2016). Esta última foi decorrente de uma melhora da modulação parassimpática e da sensibilidade barorreflexa (SBR), e redução da modulação simpática nas condições de repouso (JAENISCH *et al.*, 2011; MELLO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; ASLAN *et al.*, 2016).

Embora estudos mostrem que há uma melhora da SBR de repouso após o TMI de baixa intensidade em ratos com insuficiência cardíaca (JAENISCH *et al.*, 2011) e em sujeitos com lesão medular crônica (ASLAN *et al.*, 2016), alguns estudos aplicando intensidades de exercício similares não apresentaram mudanças nas respostas do SNA (CORREA *et al.*, 2011; LAOUTARIS *et al.*, 2008). Esta falta de consenso sobre os efeitos do TMI sobre controle cardiovascular, é decorrente do fato de que protocolo de TMI somente promoverá adaptações centrais e periféricas nos músculos respiratórios se aplicadas determinadas frequências, durações e intensidades (STURDY *et al.*, 2003). Além disso, não há na literatura uma intensidade ótima de exercício inspiratório que resulte em melhores respostas sistêmicas (HAJGHANBARI *et al.*, 2013). Dessa forma, os benefícios obtidos com o TMI sobre o controle cardiovascular podem ser interpretados de maneira errônea em virtude do uso inadequado das cargas de treino (alta ou baixa intensidade) e/ou da aplicação de testes imprecisos para a determinação do protocolo (STURDY *et al.*, 2003; HILL *et al.*, 2007; CAHALIN *et al.*, 2013; HAJGHANBARI *et al.*, 2013), bem como das diferentes metodologias aplicadas para a análise do controle cardiovascular.

Em relação a metodologias de análise, tem sido aplicado o método da sequência (domínio do tempo) (BERTINIERI *et al.*, 1985), o método de análise espectral por função de transferência (domínio da frequência) (De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013) e o modelo de circuito fechado (*closed loop*) (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013) para a avaliação da SBR. Este último método permite a avaliação tanto da via de *feedback* (mecanismos barorreflexos) quanto da via de *feedforward* (mecanismos não-barorreflexos) do controle cardiovascular (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013). Diferentemente dos métodos da sequência e da espectral por função de transferência que avaliam apenas as vias de *feedback* (BERTINIERI *et al.*, 1985; De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013). Além disso, há uma lacuna importante relacionada ao comportamento da SBR durante exercício inspiratório, especialmente em altas intensidades.

A hipótese do presente estudo é que há um método capaz de quantificar melhor as alterações provocadas pela respiração e pelo uso de uma carga inspiratória de alta intensidade

sobre a SBR. Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar o comportamento da SBR durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade utilizando diferentes métodos (sequência, análise espectral por função de transferência e modelo de circuito fechado), a fim de identificar se existe um método mais eficaz para quantificar as alterações na SBR durante o exercício inspiratório. Adicionalmente, avaliar se as variáveis ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade influenciam o comportamento da SBR avaliada por diferentes metodologias.

## 5.3 MÉTODOS

### 5.3.1 Sujeitos e desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um estudo observacional de corte transversal. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil (nº 403.589) (ANEXO A). Além disso, o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Foram avaliados inicialmente 42 homens fisicamente ativos oriundos da cidade de São Carlos, com idade entre 20 e 30 anos. Os critérios de inclusão adotados, além dos descritos acima, foram: a) ausência de fraqueza muscular respiratória, i.e., valores de pressões respiratórias máximas estáticas abaixo de 60% do predito para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999; HAUTMANN *et al.*, 2000); b) ausência de doenças cardiorrespiratórias e/ou metabólicas diagnosticadas; c) não fazer uso de medicamentos, drogas ilícitas e/ou ser tabagista; d) ausência de alterações eletrocardiográficas isquêmicas no repouso e durante o teste de exercício físico; e e) índice de massa corpórea (IMC) abaixo que 30kg/m<sup>2</sup>. Contudo, foram excluídos 22 sujeitos do presente estudo, fazendo com que a amostra final fosse de um n=20. Os motivos das exclusões foram: 3 sujeitos eram asmáticos; 2 por apresentarem fraqueza muscular respiratória, 2 devido a falhas técnicas dos equipamentos e 15 desistiram de participar ao longo do estudo.

### 5.3.2 Protocolo experimental

Os participantes incluídos no presente estudo foram submetidos a uma avaliação inicial que consistia de anamnese e exame físico, seguido da realização do eletrocardiograma (ECG) 12 derivações de repouso e durante o teste de exercício físico (protocolo de Ellestad), ambos realizados na presença de um médico cardiologista. Estes dois últimos itens da avaliação inicial foram realizados no período da manhã na Unidade Saúde Escola (USE) – UFSCar. Em outra

visita, os sujeitos realizavam a prova de função pulmonar e avaliação da força muscular respiratória para determinar se os sujeitos eram elegíveis a participar do estudo. Após a inclusão dos participantes, eles realizaram um protocolo de exercício inspiratório de alta intensidade até a falha. O protocolo experimental foi conduzido no período da tarde, em dias alternados com um intervalo mínimo de 48 horas, no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – Departamento de Fisioterapia da UFSCar. Durante os experimentos foram monitoradas e controladas a temperatura (22-24°C) e a umidade relativa do ar (40-60%). Além disso, os sujeitos foram instruídos a não ingerir bebidas alcoólicas e/ou estimulantes por pelo menos 12 horas antes do teste, evitar exercícios extenuantes 24 horas antes e ter uma boa noite de sono na noite anterior ao teste.

### **5.3.2.1 Prova de função pulmonar**

A prova de função pulmonar foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (MILLER *et al.*, 2002) usando um sistema ventilatório-metabólico (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) cujo pneumotacógrafo foi calibrado previamente a cada teste, seguindo as orientações do fabricante. A primeira manobra realizada foi para avaliar a capacidade vital lenta (CVL), seguida da medida da capacidade vital forçada (CVF) e por último a medida da ventilação voluntária máxima (VVM). Essas manobras permitiram a avaliação dos seguintes índices: capacidade inspiratória (CI), volume de reserva expiratório (VRE); volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a razão entre o  $VEF_1$  e a CVF ( $VEF_1/CVF$ ). Os valores obtidos por estes índices foram utilizados para identificar sinais de doenças pulmonares obstrutivas, restritivas e/ou mistas. Além disso, foram comparados com os valores de referência para a população brasileira, publicado por Pereira (2002).

### **5.3.2.2 Avaliação da força muscular respiratória**

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada na postura sentada utilizando a um manovacuômetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, RS, Brasil) (**Figura 4**). Os valores da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MAX}$ ) e da pressão expiratória máxima ( $PE_{MAX}$ ) foram obtidos a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente. Essas medidas foram realizadas de acordo com a *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002) e repetidas até que três valores reprodutíveis fossem observados (i.e., valores com uma variação menor que 10% entre eles). Os valores obtidos foram comparados com os preditos para a população brasileira (NEDER *et al.*, 1999) a fim de identificar a presença

de fraqueza da musculatura respiratória (<60% dos valores preditos) (HAUTMANN *et al.*, 2000).

### 5.3.2.3 Exercício de resistência inspiratória de alta intensidade

O exercício de resistência inspiratória de alta intensidade consistiu de um protocolo de carga constante realizado pelo máximo de tempo que o sujeito conseguisse utilizando um resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe® K5, HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU) (**Figura 12**). Este resistor estava conectado em série a um sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St. Paul, MN, EUA) permitindo a captação das variáveis ventilatórias e metabólicas respiração a respiração durante o exercício inspiratório (**Figura 5**). As respostas ventilatórias e metabólicas foram analisadas por meio da média do tempo até a exaustão de cada carga, após descartar os 30 segundos iniciais e finais de cada condição. Os parâmetros ventilatórios monitorados e avaliados durante o exercício foram: volume corrente ( $V_t$ ), frequência respiratória ( $f_R$ ); volume minuto ( $VE$ ); tempo inspiratório ( $T_i$ ); tempo expiratório ( $T_e$ ) e a razão entre o  $T_i$  e o tempo total da respiração ( $T_i/T_{tot}$ ).

Previamente ao protocolo de carga constante, os sujeitos realizavam um protocolo de carga inspiratória incremental que se iniciava com 50% $P_{I_{MAX}}$ , seguido de um incremento 10% $P_{I_{MAX}}$  a cada três minutos, até se alcançar a carga máxima (100% $P_{I_{MAX}}$ ) ou até o sujeito ser incapaz de sustentar o exercício inspiratório por pelo menos um minuto ( $P_{Th_{MAX}}$ ) (EASTWOOD *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014) (**Figura 6**). Este protocolo incremental foi realizado a fim de determinar as cargas inspiratórias aplicadas no exercício de resistência inspiratória de alta intensidade (80%, 95%, 100% e 105% $P_{Th_{MAX}}$ ), as quais foram calculadas a partir da medida da  $P_{Th_{MAX}}$  (índice da resistência muscular inspiratória) (EASTWOOD *et al.*, 1998; HILL *et al.*, 2007; DAL'LAGO *et al.*, 2006; NEVES *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2014). As intensidades de 95%, 100% e 105% $P_{Th_{MAX}}$  foram aplicadas em um dia diferente ao do exercício incremental, e a ordem das cargas dependiam dos resultados da randomização em blocos (aumento ou decréscimo progressivo das intensidades das cargas). Além disso, o tempo até a exaustão destas cargas foram utilizados para determinar a pressão inspiratória crítica ( $P_{ThC}$ ) a partir do modelo de potência crítica descrito por Monod e Scherrer (1965).

A  $P_{ThC}$  representa o trabalho inspiratório máximo que, teoricamente, pode ser realizado por um longo período de tempo sem a presença de sinais de fadiga. Além disso, a  $P_{ThC}$

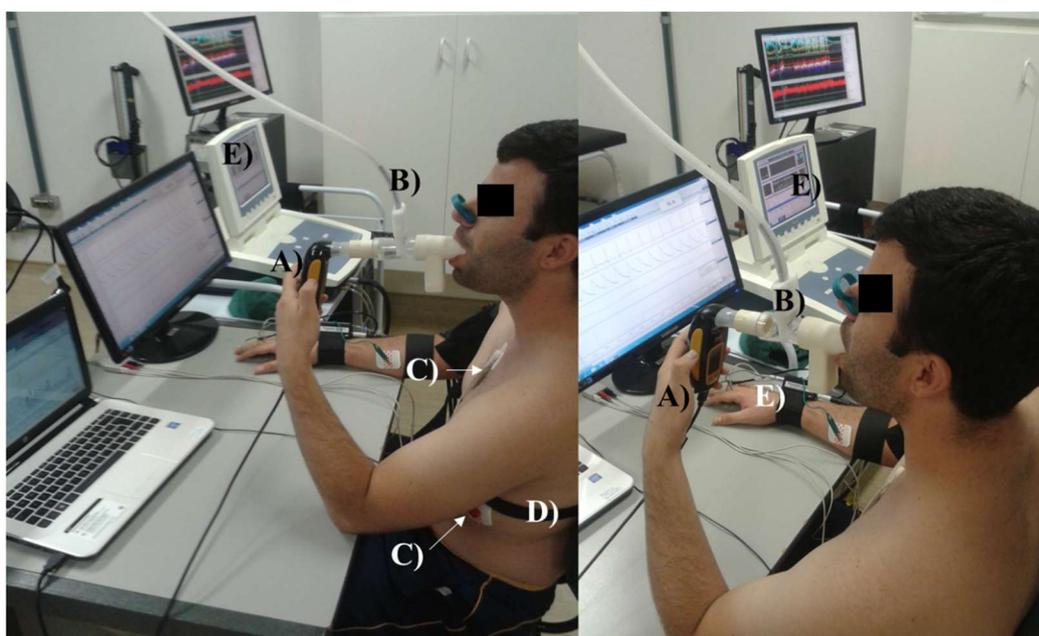
representa a transição entre os domínios intenso e severo do exercício inspiratório. A obtenção dos valores da PThC foi feita a partir da plotagem do trabalho inspiratório realizado (valores de pressão inspiratória) no eixo correspondente a abcissa e o tempo até a exaustão de cada carga na ordenada. A partir disso, era realizada uma regressão linear através dos três pontos (95%, 100% e 105%PTh<sub>MAX</sub>) utilizando o modelo pressão-1/t (JONES *et al.*, 2010; POOLE *et al.*, 2016). A inclinação da linha paralela deslocada para baixo projetando-se a partir da origem deu-nos o valor da PThC em cmH<sub>2</sub>O (MONOD & SCHERRER, 2000; JONES *et al.*, 2010; POOLE *et al.*, 2016) (**Figura 7**). Após isso, os sujeitos realizaram um exercício inspiratório de carga constante, em um dia diferente dos demais, utilizando a carga da PThC seguido pela carga inspiratória referente a 80%PTh<sub>MAX</sub>. Esta última carga foi aplicada por ser a intensidade mais comumente aplicada para avaliar a resistência muscular inspiratória em testes de carga constante até a falha (HILL *et al.*, 2007; NEVES *et al.*, 2012).

Todos os sujeitos foram orientados durante as diferentes intensidades de exercício inspiratório, a respirar continuamente contra uma carga inspiratória de alta intensidade pelo máximo de tempo que eles conseguissem, ou seja, até a falha. Este tempo máximo foi definido como o tempo de resistência muscular inspiratória (T<sub>LIM</sub>) de cada carga, sendo considerado o exercício que tivesse uma duração entre 1-30 minutos. O intervalo adotado entre as cargas foi de pelo menos 15 minutos (HILL *et al.*, 2007) e os valores de pressão inspiratória gerados a cada respiração foram monitorados e registrados no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU). Adicionalmente, todos os sujeitos foram orientados a manter a frequência respiratória entre 12-15 ipm por meio de um comando verbal (“puxa, puxa, solta, solta, solta”) realizado sempre pelo mesmo avaliador. Além de um encorajamento verbal vigoroso por parte dos pesquisadores para manter o exercício pelo máximo de tempo que eles conseguissem. Os critérios de interrupção dos exercícios inspiratórios de alta intensidade foram: falha em atingir a carga inspiratória alvo em três inspirações consecutivas observadas no *software Breathe-link* (HaB International Ltd, Southam, Warwickshire, RU); esforço respiratório percebido maior que 7 na escala CR10 de BORG (BORG, 1982); ter realizado o exercício respiratório durante o máximo de tempo disponível (30 minutos) ou quando solicitavam a interrupção do exercício (falha voluntária).

### 5.3.3 Avaliação da sensibilidade barorreflexa

Para a avaliação da SBR os sinais eletrocardiográficos e as ondas de pressão de pulso arterial foram coletados batimento a batimento em uma frequência de amostragem de 1kHz. Os intervalos entre as ondas RR (iRR) do ECG foram obtidos por meio de um bioamplificador de

sinais biológicos (BioAMP FE132, ADInstruments, Sidney, NSW, Austrália), com os eletrodos posicionados na derivação MC5. Já as ondas de pressão de pulso arterial foram obtidas por meio de fotopletismografia de pulso (Finometer Pro<sup>®</sup>, Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda), sendo que o *cuff* foi posicionado na falange média do terceiro dedo da mão direita. Os sinais dos movimentos torácicos foram obtidos através de uma cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália). Todos os sinais foram captados continuamente de forma integrada por meio de uma placa de aquisição de sinais biológicos (PowerLab 8/35, ADInstruments, Sidney, NSW, Austrália), durante as diferentes intensidades do exercício inspiratório de alta intensidade (PThC, 80%, 95%, 100% e 105% PTh<sub>MAX</sub>) e nas condições de repouso (**Figura 21**).



**Figura 21.** Ilustração da captação das variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

A) resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe<sup>®</sup> K5, IMT Technologies Ltd, Southam, Warwickshire, RU); B) pneumotacógrafo e conexão do sistema de análise de trocas gasosas (ULTIMA/Breeze Suite 7.2, Medical Graphics, St Paul, MN, EUA); C) posicionamento dos eletrodos e cabos para a coleta dos sinais eletrocardiográficos (BioAmp FE132, ADInstruments, Sydney, NSW, Austrália); D) cinta respiratória (Marazza, Monza, Itália); E) Finometer Pro<sup>®</sup>(Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda).

Para determinar o real efeito das cargas inspiratórias sobre a dinâmica do controle autonômico cardiovascular avaliado pela SBR, foram coletadas três condições de repouso na postura sentada durante 12 minutos. Na primeira condição o sujeito foi instruído a respirar

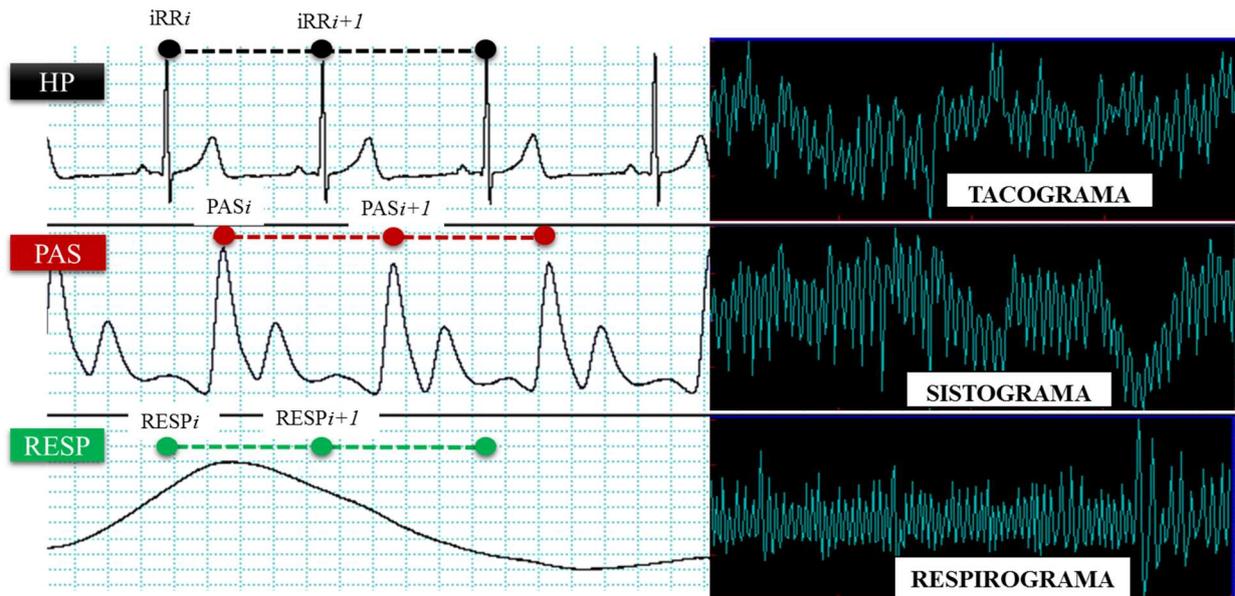
espontaneamente sem a presença de uma peça bucal (SEM). Após isso eles realizavam as outras duas condições que consistiam em respirar com uma peça bucal (COM) e a condição *sham* (SHAM), sempre nesta ordem. O SHAM consistia em respirar espontaneamente contra uma resistência inspiratória de 3 cmH<sub>2</sub>O, sendo esta a resistência mínima do equipamento, a fim de garantir que apenas o uso do mesmo pudesse alterar a dinâmica do controle cardiovascular.

A avaliação da SBR foi computada durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade e nas condições de repouso utilizando os seguintes métodos: domínio do tempo, representado pelo método da sequência (BERTINIERI *et al.*, 1985); domínio da frequência, por meio da estimativa da função de transferência (De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013) e pelo modelo de circuito fechado contabilizando as influências da respiração (PORTA *et al.*, 2013). Os modelos aplicados para a avaliação da SBR em cada metodologia encontram-se descritos a seguir.

### 5.3.3.1 Extração das séries

Para a extração das séries e análise dos dados da SBR foram identificados, primeiramente, o complexo QRS e o pico da onda R do ECG usando uma interpolação parabólica. Os máximos valores de pressão arterial dentro período cardíaco ( $HP(i)$ ), ou seja dentro do intervalo entre duas ondas R, foi tido como o valor de pressão arterial sistólica ( $PAS(i)$ ). Já a série respiratória (RESP) foi obtida por amostragem do sinal RESP em correspondência com o primeiro pico de onda R delimitado do  $HP(i)$  ( $RESP(i)$ ) (PORTA *et al.*, 2013). A ocorrência dos complexos QRS e os respectivos valores de pressão arterial foram cuidadosamente checadas para evitar detecções errôneas ou batimentos não identificados. A série de dados  $HP=\{HP(i), i=1,\dots,N\}$ ,  $PAS=\{PAS(i), i=1,\dots,N\}$  e  $RESP(i)=\{RESP(i), i=1,\dots,N\}$  foi extraída batimento a batimento, sendo que  $i$  era o número do batimento cardíaco progressivo de uma série com comprimento  $N=256$  (**Figura 22**).

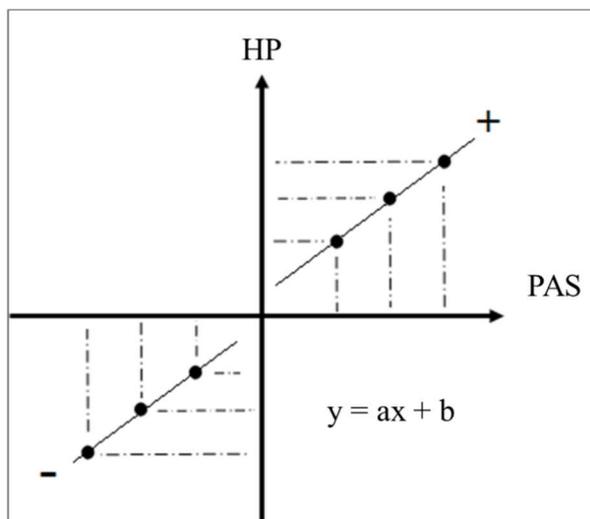
Todos os sinais foram linearmente retificados antes da aplicação dos métodos de avaliação da SBR. Foi estabelecido um mesmo tamanho da série ( $N=256$ ) para todas as condições experimentais, uma vez que o foco era a análise do controle cardiovascular em curtos períodos (TASK FORCE, 1996). Entretanto, vale ressaltar que a avaliação da SBR não pode ser realizada durante a carga de  $105\%PTh_{MAX}$  pois a mesma não possuía os pré-requisitos necessários, ou seja, apresentava séries com menos de 256 pontos estacionários.



**Figura 22.** Exemplo da extração das séries do período cardíaco (HP), pressão arterial sistólica (PAS) e do sinal respiratório (RESP) obtidas a partir da coleta integrada dos sinais.

### 5.3.3.2 Avaliação da SBR no domínio do tempo

O método da sequência consistiu na verificação das séries HP e PAS na busca de sequências barorreflexas, i.e., sequências de 4 batimentos consecutivos nas quais poderia ser observado um aumento (sequência positiva) ou redução (sequência negativa) do HP e da PAS (BERTINIERI *et al.*, 1985) (**Figura 23**). Após sua identificação foram verificados os seguintes pré-requisitos: i) a variação total do iRR fosse maior que 5 ms; ii) a variação total da PAS fosse maior que 1 mmHg; iii) o coeficiente de correlação no plano  $[PAS(i), HP(i)]$  fosse maior que 0,85 (BERTINIERI *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013). A inclinação da linha de regressão no plano  $[PAS(i), HP(i)]$  foi calculada e a média de todas as sequências barorreflexas foi indicada como  $\alpha_{SEQ}$ .



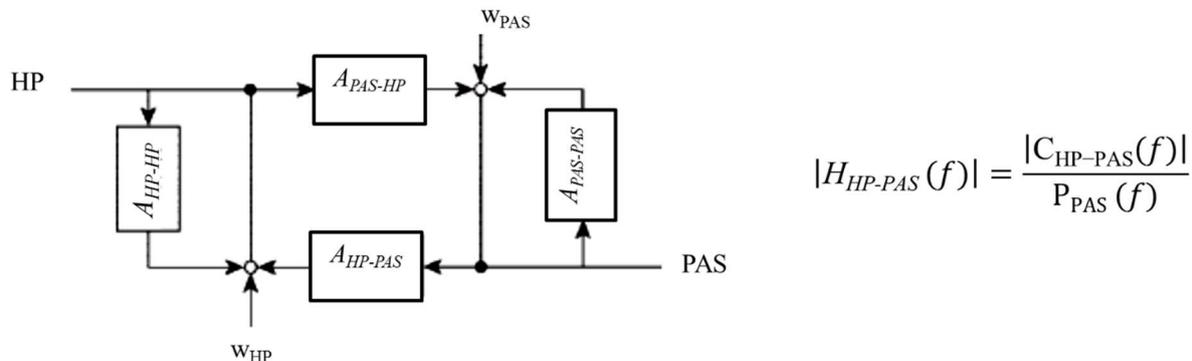
**Figura 23.** Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método da sequência. (Figura adaptada a partir de BERTINIERI *et al.*, 1985).

### 5.3.3.3 Avaliação da SBR no domínio da frequência

Para a avaliação da SBR utilizando o domínio da frequência foi primeiramente estimada a potência espectral das séries HP e PAS por meio de uma abordagem autorregressiva univariada, a qual teve as séries ajustadas pelo método de Akaike (ordem do modelo aplicado foi de 14 a 18). A densidade espectral foi classificada como baixa frequência (BF) ou alta frequência (AF) se a frequência central pertencesse a banda de BF (0,04-0,15 Hz) ou AF (0,15-0,40 Hz). Além disso, as potências de BF e AF foram definidas como a soma das potências de todos os componentes espectrais de BF e AF, respectivamente (TASK FORCE, 1996). A banda de AF da série HP representa a modulação vagal cardíaca ( $AF_{HP}$ ), enquanto que a banda de BF da PAS está relacionada com a modulação simpática periférica atuante sobre os vasos sanguíneos ( $BF_{PAS}$ ). Os valores foram calculados e utilizados para estimar a SBR utilizando o método de análise espectral (função de transferência) (PORTA *et al.*, 2013).

A SBR baseada na função de transferência (FT) foi fundamentada na razão do módulo da espectral cruzada do HP e da PAS com a potência espectral da PAS, ambos obtidos a partir da análise autorregressiva bivariada (**Figura 24**). Neste modelo, a SBR foi computada por amostragem da magnitude da FT em correspondência com a média ponderada das frequências centrais dos componentes da BF e da AF encontradas nas séries da PAS, sendo que os pesos eram as potências dos componentes. As estimativas da SBR pela FT foram indicadas como  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{FT}(AF)$ , sendo estes por definição maiores que 0 (PORTA *et al.*, 2013). Contudo, para os valores de  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{FT}(AF)$  serem considerados confiáveis os mesmos deveriam

preencher os pré-requisitos de alta correlação, i.e., valores de coerência ao quadrado ( $K^2_{HP-PAS}$ ) maiores que 0,50 e espectro de fase ( $\phi_{HP-PAS}$ ) negativa entre as séries do HP e da PAS (De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013).



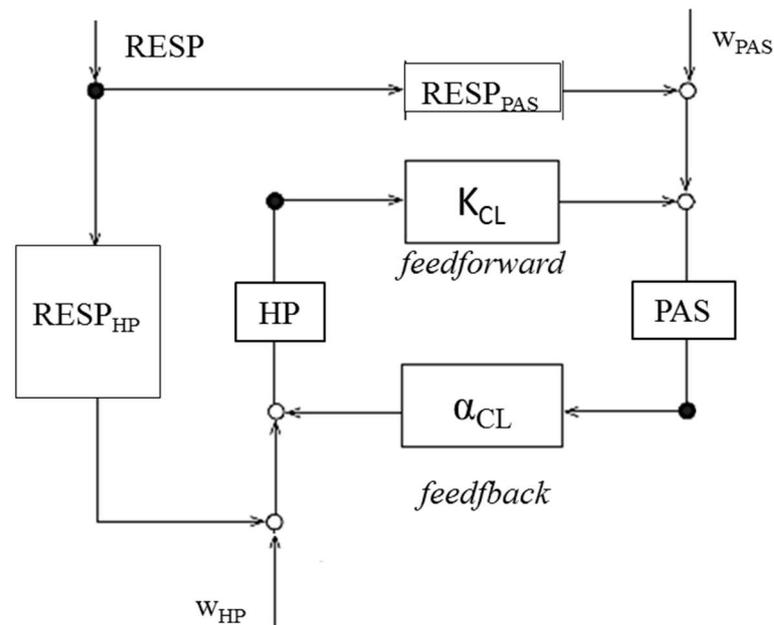
**Figura 24.** Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método da análise espectral por função de transferência. (Figura adaptada a partir de NOLLO *et al.*, 2005 e PORTA *et al.*, 2013).

Estes pré-requisitos indicam que as mudanças do HP e PAS são significativamente associadas com o atraso das flutuações do HP em relação às variações da PAS (De BOER *et al.*, 1985; PORTA *et al.*, 2013). Portanto, para testá-los a  $K^2_{HP-PAS}$  foi computada como a razão da raiz quadrada do módulo da espectral cruzada do HP-PAS dividido pelo produto da potência espectral das séries do HP e da PAS, enquanto que a  $\phi_{HP-PAS}$  foi obtida por meio da fase da análise espectral cruzada HP-PAS estimada pelo modelo autorregressivo bivariado (PORTA *et al.*, 2013). A  $K^2_{HP-PAS}$  e  $\phi_{HP-PAS}$  foram amostradas em correspondência com as mesmas frequências de BF e AF usadas para avaliar  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{FT}(AF)$ , sendo que os valores de  $K^2_{HP-PAS}$  poderia variar entre 0 (correlação nula) e 1 (correlação total) e  $\phi_{HP-PAS}$  poderia variar entre  $+\pi$  e  $-\pi$  radianos indicando oposição de fase. Contudo, os pré-requisitos foram avaliados apenas para o  $\alpha_{FT}(BF)$ , uma vez que a avaliação da atividade barorreflexa somente pode ser observada na banda de BF (NOLLO *et al.*, 2005).

#### 5.3.3.4 Avaliação da SBR pelo modelo de circuito fechado (closed loop)

A SBR estimada pelo modelo de circuito fechado foi obtida a partir de um modelo autorregressivo multivariado com  $M=3$  sendo  $\Omega=\{HP, PAS, RESP\}$  (PORTA *et al.*, 2013). Neste modelo as interações em circuito fechado entre o HP e PAS, bem como as influências da RESP em ambas as séries são avaliadas. Para isso, foi adotado um atraso ( $\tau$ ), i.e.  $\tau=0$ , quando se avalia a interação HP-PAS (via *feedback*). No entanto, quando avaliada a interação PAS-HP

(via *feedforward*) e a interação da RESP sobre o HP e a PAS foi sempre adotado  $\tau=1$  batimento para essas condições (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013; PORTA *et al.*, 2015b) (**Figura 25**). A partir disso são estabelecidas as funções polinomiais, sendo que a função  $A_{HP-PAS}(z)$  representa os mecanismos de barorreflexo (*feedback*) enquanto a  $A_{PAS-HP}(z)$  os mecanismos não-barorreflexos (*feedforward*) (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013). Para isso os coeficientes do modelo de regressão linear multivariada foram estimados por meio de uma abordagem tradicional de mínimos quadrados e o número de coeficientes adotados para cada regressão linear foi constante e otimizado via figura de mérito de Akaike para processos multivariados (4 a 16) (PORTA *et al.*, 2013). Diferentemente de Baselli *et al.* (1994), o modelo autorregressivo multivariado descrito por Porta *et al.* (2013) e aplicado neste estudo foi baseado na hipótese de que os resíduos eram brancos, ao invés de processos autorregressivos e de identificação de todos os coeficientes da autorregressão.



**Figura 25.** Cálculo da sensibilidade barorreflexa utilizando o método de circuito fechado. (Figura adaptada a partir de BASELLI *et al.*, 1994 e PORTA *et al.*, 2013).

Após a identificação dos coeficientes do modelo autorregressivo multivariado, o polinômio que descreve a via de *feedback* do baroreflexo ( $A_{HP-PAS}(z)$ ) foi alimentado por uma rampa artificial unitária simulando aumento da PAS. A inclinação da linha de regressão da resposta do HP ao longo das primeiras 15 amostras foi considerada como SBR estimada por abordagem do modelo baseado em circuito fechado (BASELLI *et al.*, 1994). A SBR estimada por esta abordagem foi indicada como  $\alpha_{CL}$ , sendo que quando este valor era maior do que 0

indicava que a resposta do HP tinha o mesmo sinal que a mudança esperada da PAS a partir da ativação da via barorreflexa (BASELLI *et al.*, 1994; PORTA *et al.*, 2013). Por outro lado, quando o  $\alpha_{CL}$  era menor do que 0 era indicativo de que as respostas do HP tinham sinal oposto as mudanças da PAS devido a mecanismos não-barorreflexos, por exemplo o efeito de Frank-Starling ou a redução da pressão arterial diastólica prolongada (*runoff* da pressão diastólica).

#### 5.3.4 Análise estatística

Os dados foram analisados no *software* SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), sendo aplicados primeiramente os testes de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade e o teste de Levene para avaliar a homogeneidade dos mesmos. Após isso foram aplicados os testes ANOVA *one-way* de medidas repetidas ou o teste de Friedman seguidos de *post-hoc* de Tukey ou Dunn, para verificar diferenças entre os valores das cargas inspiratórias, do  $T_{LIM}$ ; do percentual relacionado a  $PI_{MAX}$  ( $\%PI_{MAX}$ ), das respostas ventilatórias e dos índices da SBR ( $\alpha_{FT}$ ,  $\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{CL}$ ) avaliados nas condições de repouso (SEM, COM e SHAM) e durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade (80%, 95%, 100% $PTh_{MAX}$  e  $PThC$ ). Além disso, foram aplicados testes de correlação de Pearson para avaliar a relação entre as respostas ventilatórias, cargas inspiratórias,  $T_{LIM}$  e  $\%PI_{MAX}$  com as respostas dos índices da SBR ( $\alpha_{FT}$ ,  $\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{CL}$ ). O nível de significância adotado para todos os testes aplicados foi  $p < 0,05$ , e os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

## 5.4 RESULTADOS

### 5.4.1 Características dos sujeitos e do exercício inspiratório de alta intensidade

As características antropométricas e a idade dos 20 sujeitos incluídos no estudo foram as seguintes:  $24 \pm 3$  anos; estatura:  $1,78 \pm 0,06$  m; massa corpórea:  $77,0 \pm 8,9$  kg, IMC:  $24,2 \pm 2,3$   $kg/m^2$ . Todos os sujeitos inclusos no estudo apresentaram valores de força muscular respiratória e função pulmonar preservadas, sendo estes dentro dos valores preditos para a população brasileira por Neder *et al.* (1999) e Pereira (2002), respectivamente (**Tabela 7**).

Em relação ao exercício inspiratório de alta intensidade, podemos observar que há um aumento da carga inspiratória e do  $\%PI_{MAX}$ , sendo que houve diferença entre 80% $PTh_{MAX}$  e 100% $PTh_{MAX}$  com as demais cargas ( $PThC$  e 95% $PTh_{MAX}$ ) ( $p < 0,001$ ) (**Tabela 8**). Além disso, foi observado uma redução do  $T_{LIM}$  com o incremento da carga inspiratória, o que já se era esperado, e novamente não foi observado diferença nas condições  $PThC$  e 95% $PTh_{MAX}$

( $p>0,05$ ) (**Tabela 8**). Apesar disso, os valores da carga inspiratória e  $\%PI_{MAX}$  foram discretamente maiores e o  $T_{LIM}$  menor na intensidade de  $95\%PTh_{MAX}$  (**Tabela 8**).

**Tabela 7.** Valores de força muscular respiratória e da prova de função pulmonar obtidos pelos participantes.

<b>n=20</b>	<b>Valores Absolutos</b>	<b>Valores Preditos<sup>a,b</sup></b>	<b>%Predito (%)</b>
<i>Força Muscular Respiratória</i>			
$PI_{MAX}$ (cmH <sub>2</sub> O)	153±13	136±2	112,8±8,8
$PE_{MAX}$ (cmH <sub>2</sub> O)	174±32	146±3	120,9±20,4
<i>Índices da Prova de Função Pulmonar</i>			
CVF (L)	5,44±0,65	5,40±0,47	101,2±11,7
VEF <sub>1</sub> (L)	4,51±0,47	4,77±0,34	94,7±9,9
VEF <sub>1</sub> /CVF	84±6	88±1	95,4±7,4
CI (L)	3,46±0,40	4,22±0,38	82,3±9,6
VRE (L)	1,95±0,41	1,87±0,29	106,3±27,6
VVM (L/min)	192±18	184±6	104,6±9,9

Dados expressos como média ± desvio padrão.  $PI_{MAX}$ : pressão inspiratória máxima;  $PE_{MAX}$ : pressão expiratória máxima; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI: capacidade inspiratória; VRE: volume de reserve expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima. <sup>a</sup>Valores preditos para a população brasileira por Neder et al. (1999). <sup>b</sup>Valores preditos para a população brasileira por Pereira (2002).

**Tabela 8.** Valores da carga inspiratória, tempo de resistência inspiratória ( $T_{LIM}$ ) e percentual da pressão inspiratória máxima obtidas durante o exercício inspiratório de alta intensidade.

<b>n=20</b>	<b>Carga Inspiratória (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b><math>T_{LIM}</math> (s)</b>	<b><math>\%PI_{MAX}</math> (%)</b>
80% $PTh_{MAX}$	111±10 <sup>†</sup>	1768,4±108,1 <sup>†</sup>	72,3±5,5 <sup>†</sup>
$PThC$	130±13 <sup>++</sup>	1342,7±464,0 <sup>++</sup>	84,8±5,9 <sup>++</sup>
95% $PTh_{MAX}$	131±12 <sup>++</sup>	1119,8±538,4 <sup>++</sup>	85,9±6,5 <sup>++</sup>
100% $PTh_{MAX}$	138±13	657,6±464,1	90,4±6,9

Dados expressos como média ± desvio padrão.  $PI_{MAX}$ : pressão inspiratória máxima;  $PTh_{MAX}$ : pressão inspiratória máxima sustentada por pelo menos um minuto;  $PThC$ : pressão inspiratória crítica. + <0,05 comparado à 80% $PTh_{MAX}$ ; † <0,05 comparado à 100% $PTh_{MAX}$  (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).

#### 5.4.2 Avaliação da sensibilidade barorreflexa durante o exercício inspiratório de alta intensidade

Na **Tabela 9** estão apresentados os dados referentes a análise no domínio do tempo e da frequência das séries HP e PAS. Nesta tabela podemos observar que há uma redução da média dos HP ( $\mu_{HP}$ ) e variância das séries HP ( $\sigma^2_{HP}$ ) com o incremento das cargas inspiratórias, sendo observada diferença entre  $\mu_{HP}$  das cargas e das condições de repouso (SEM, COM e SHAM) ( $p < 0,001$ ) e apenas entre a  $\sigma^2_{HP}$  da carga de 95%PTh<sub>MAX</sub> e da condição COM ( $p = 0,031$ ) (**Tabela 9**). Diferentemente da série HP, foi observada uma tendência de aumento da média da PAS ( $\mu_{PAS}$ ) e um incremento da variância da PAS ( $\sigma^2_{PAS}$ ) com o aumento da carga inspiratória, sendo que  $\sigma^2_{PAS}$  durante o exercício de alta intensidade diferiu das condições de repouso ( $p < 0,001$ ), além de ter sido identificado diferença entre 80%PTh<sub>MAX</sub> quando comparada as cargas de 95%PTh<sub>MAX</sub> e 100%PTh<sub>MAX</sub> ( $p < 0,001$ ). No entanto, apenas a carga de 95%PTh<sub>MAX</sub> foi diferente das condições de repouso para a  $\mu_{PAS}$  ( $p = 0,002$ ) (**Tabela 9**). Em relação aos componentes espectrais da série HP ( $AF_{HP}$ ) e PAS ( $BF_{PAS}$ ), observou-se diferença entre  $AF_{HP}$  na condição SHAM quando comparada à SEM, PThC, 95%PTh<sub>MAX</sub> e 100%PTh<sub>MAX</sub> ( $p = 0,002$ ), e entre  $BF_{PAS}$  95%PTh<sub>MAX</sub> e SHAM ( $p = 0,025$ ) (**Tabela 9**).

Após isso, foi realizada a avaliação dos pré-requisitos de cada modelo aplicado para a avaliação da SBR (método da sequência, função de transferência e modelo de circuito fechado). Todos os sujeitos apresentaram os pré-requisitos necessários para a análise da SBR durante o exercício inspiratório de alta intensidade e os resultados estão expressos na **Figura 26**. Nesta figura podemos observar que durante o exercício muscular inspiratório de alta intensidade há uma redução da SBR avaliada pelos três modelos quando comparados as condições SEM, COM ( $p < 0,001$ ), sendo que apenas  $\alpha_{SEQ}$  não foi capaz de identificar diferenças entre as diferentes intensidades de exercício inspiratório e o SHAM ( $p > 0,05$ ) (**Figura 26**). Ainda, podemos observar que apenas o  $\alpha_{FT}(BF)$  apresentou correlação baixa e negativa com a carga inspiratória ( $R = -0,32$ ;  $p = 0,006$ ) e  $\%PI_{MAX}$  ( $R = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ) e baixa e positiva com o  $T_{LIM}$  ( $R = 0,34$ ;  $p = 0,003$ ). Este resultado mostra que quanto maior a carga inspiratória e o  $\%PI_{MAX}$  menor será o valor da SBR e quanto maior o  $T_{LIM}$  maior será o valor de SBR obtido (**Figura 27**).

### 5.4.3 Correlação entre a SBR e as respostas ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade

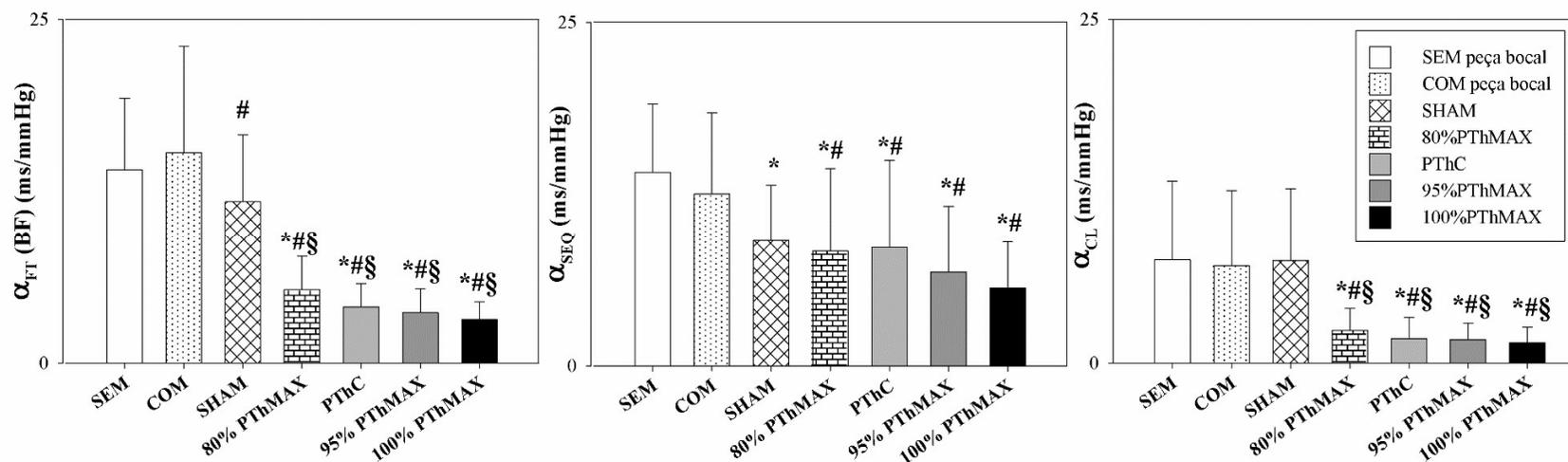
As respostas ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade e nas condições de repouso (COM e SHAM) estão apresentadas na **Tabela 10**. Nesta tabela podemos observar que há um aumento do  $V_t$  e  $VE$  com o incremento das cargas quando comparados aos valores de repouso ( $p < 0,001$ ). Contudo, apesar de não ter diferença entre os valores de  $f_R$  adotados durante o exercício inspiratório de alta intensidade e o repouso ( $p = 0,072$ ), há uma redução do  $T_i$  e  $T_i/T_{tot}$  com o incremento das cargas inspiratórias ( $p < 0,001$ ) e um aumento do  $T_e$  ( $p < 0,001$ ) quando comparado as condições COM e SHAM (**Tabela 10**).

Em relação a influência das variáveis ventilatórias e metabólicas nós podemos observar que as respostas do  $V_t$  e  $VE$  apresentaram correlações baixas e negativas com os valores de SBR avaliado pelos três modelos aplicados ( $\alpha_{FT(BF)}$ ,  $\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{CL}$ ) ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 11**). Além disso, foi observada uma correlação negativa e baixa entre o  $T_i$  e os índices  $\alpha_{FT(BF)}$  e  $\alpha_{CL}$ , e positiva entre esses índices e o  $T_i/T_{tot}$  ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 11**). Apenas os valores obtidos pelo método da sequência não sofreram influência do padrão respiratório ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 9.** Valores de média, variância e potência espectral das séries HP e PAS durante o repouso e exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

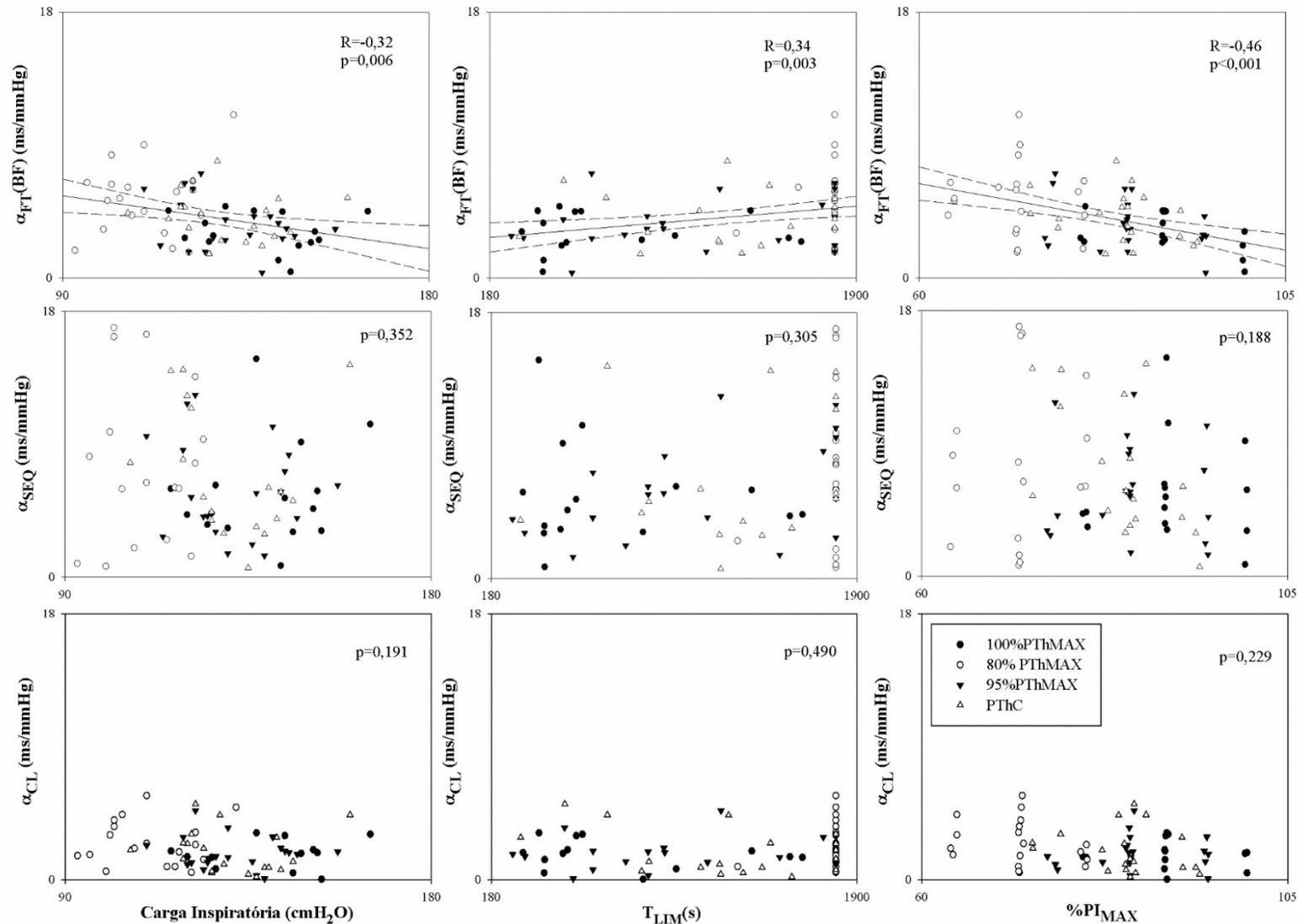
n=20	SEM	COM	SHAM	80%PTh <sub>MAX</sub>	PThC	95% PTh <sub>MAX</sub>	100% PTh <sub>MAX</sub>
$\mu_{HP}$ (ms)	914,7±139,9	926,3±151,3	848,6±126,1 <sup>#</sup>	740,2±136,4 <sup>*#§</sup>	659,9±76,2 <sup>*#§</sup>	664,7±77,3 <sup>*#§</sup>	642,7±89,3 <sup>*#§+</sup>
$\sigma^2_{HP}$ (ms <sup>2</sup> )	4126,2±4088,2	4546,5±3607,3	4252,7±3614,7	3405,1±3391,9	2187,4±1736,3	1934,2±1218,2 <sup>#</sup>	1945,2±1641,1
AF <sub>HP</sub> (ms <sup>2</sup> )	794,5±642,6 <sup>§</sup>	1318,1±1049,7	2360,9±2902,4	1654,1±2208,3	796,4±671,2 <sup>§</sup>	787,6±650,4 <sup>§</sup>	613,7±540,5 <sup>§</sup>
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	119,1±12,7	118,8±10,6	117,6±14,6	125,1±16,3	129,3±19,8	132,0±21,0 <sup>*#§</sup>	126,0±17,2
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	24,0±15,4	25,2±13,5	46,2±27,7	180,3±81,0 <sup>*#§</sup>	226,8±66,8 <sup>*#§</sup>	286,7±110,6 <sup>*#§+</sup>	279,0±144,8 <sup>*#§+</sup>
BF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	4,3(2,1-12,9)	6,7(2,3-12,6)	4,7(2,7-11,0)	17,6(4,8-24,9)	20,2(2,2-37,7)	21,9(11,7-45,5) <sup>§</sup>	15,8(2,2-28,9)

Dados expressos como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).  $\mu_{HP}$ : média do período cardíaco (HP);  $\sigma^2_{HP}$ : variância do HP; AF<sub>HP</sub>: potência espectral das séries HP na alta frequência;  $\mu_{PAS}$ : média da pressão arterial sistólica (PAS);  $\sigma^2_{PAS}$ : variância da PAS; BF<sub>PAS</sub>: potência espectral das séries PAS na baixa frequência; SEM: sem peça bucal, COM: com peça bucal; PTh<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica. \* <0,05 comparado à SEM; # <0,05 comparado à COM; § <0,05 comparado à SHAM; + <0,05 comparado à 80%PTh<sub>MAX</sub>. (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey ou Teste de Friedman com *post-hoc* de Dunn).



**Figura 26.** Avaliação da sensibilidade barorreflexa (SBR) durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

$\alpha_{FT}$ : SBR calculada pela função de transferência;  $\alpha_{SEQ}$ : SBR calculada pelo método da sequência;  $\alpha_{CL}$ : SBR calculada pelo método de circuito fechado; BF: baixa frequência; SEM: sem peça bucal, COM: com peça bucal; PTh<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica. \* <0,05 comparado à SEM; # <0,05 comparado à COM; § <0,05 comparado à SHAM. (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).



**Figura 27.** Correlação entre a SBR e a carga inspiratória, o percentual relacionado a PI<sub>MAX</sub> e o tempo de resistência muscular inspiratória.

Resultados do teste correlação de Pearson ( $p < 0,05$ ). R: índice de correlação linear;  $\alpha_{FT}$ : SBR calculada pela função de transferência;  $\alpha_{SEQ}$ : SBR calculada pelo método da sequência;  $\alpha_{CL}$ : SBR calculada pelo método de circuito fechado; PTh<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima sustentada por pelo menos um minuto; PThC: pressão inspiratória crítica. Quando  $p < 0,05$  a regressão linear de todos os valores foi calculada e o intervalo de confiança (95%) foi plotado quando a linha de regressão era diferente de 0.

**Tabela 10.** Respostas ventilatórias e metabólicas durante o repouso e o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

<b>n=20</b>	<b>COM</b>	<b>SHAM</b>	<b>80%PTh<sub>MAX</sub></b>	<b>PThC</b>	<b>95% PTh<sub>MAX</sub></b>	<b>100% PTh<sub>MAX</sub></b>
Vt (mL)	682,5±180,1	1477,6±672,9 <sup>#</sup>	2080,1±653,0 <sup>#§</sup>	2092,2±742,3 <sup>#§</sup>	2105,0±833,4 <sup>#§</sup>	1929,4±612,2 <sup>#§</sup>
fR(ipm)	14±3	13±3	13±3	13±3	12±3	13±3
VE (L/min)	9,3±1,7	18,4±7,4 <sup>#</sup>	25,5±9,8 <sup>#§</sup>	24,8±7,9 <sup>#§</sup>	24,1±9,3 <sup>#§</sup>	23,4±8,8 <sup>#§</sup>
Ti (s)	1,3±0,4	1,4±0,3	0,9±0,3 <sup>§</sup>	1,0±0,3 <sup>#§</sup>	1,0±0,3 <sup>#§</sup>	1,1±0,3
Te (s)	3,3±0,9	3,6±1,0	4,2±0,9 <sup>#</sup>	4,1±1,0 <sup>#</sup>	4,2±1,0 <sup>#§</sup>	4,0±1,1
Ti/Ttot	0,28±0,03	0,29±0,06	0,19±0,07 <sup>#§</sup>	0,20±0,06 <sup>#§</sup>	0,21±0,06 <sup>#§</sup>	0,23±0,07 <sup>#§+</sup>

Dados expressos como média ± desvio padrão. Vt: volume corrente; fR: frequência respiratória; VE: volume minuto; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ti/Ttot: razão entre o Ti e o tempo total da respiração; PTh<sub>MAX</sub>: pressão inspiratória máxima sustentada por pelo menos um minuto; COM: com peça bucal, PThC: pressão inspiratória crítica. # <0,05 comparado à COM; § <0,05 comparado à SHAM; + <0,05 comparado à 80%PTh<sub>MAX</sub>. (ANOVA *one-way* de medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey).

**Tabela 11.** Correlação entre a SBR e as respostas ventilatórias obtidas durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade.

n=20	$\alpha_{FT}(BF)$ (ms/mmHg)		$\alpha_{SEQ}$ (ms/mmHg)		$\alpha_{CL}$ (ms/mmHg)	
	R	p	R	p	R	p
Vt (mL)	-0,56	<0,001	-0,39	<0,001	-0,43	<0,001
VE (L/min)	-0,52	<0,001	-0,46	<0,001	-0,39	<0,001
Ti (s)	--	0,085	--	0,663	--	0,209
Te (s)	-0,29	0,002	--	0,994	-0,26	0,006
Ti/Ttot	0,33	<0,001	--	0,585	0,26	0,005

Resultados da correlação de Pearson ( $p < 0,05$ ). R: índice de correlação linear;  $\alpha_{FT}$ : SBR calculada pela função de transferência;  $\alpha_{SEQ}$ : SBR calculada pelo método da sequência;  $\alpha_{CL}$ : SBR calculada pelo método de circuito fechado; Vt: volume corrente;  $VO_2$ : consumo de oxigênio; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ti/Ttot: razão entre o Ti e o tempo total da respiração.

## 5.5 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo mostram que há uma redução da SBR durante o exercício inspiratório de alta intensidade, sendo esta independente do modelo aplicado (**Figura 26**). Dentre os modelos, apenas  $\alpha_{FT}(BF)$  apresentou relação com as cargas inspiratórias e  $\%PI_{MAX}$  e  $T_{LIM}$  (**Figura 27**). Adicionalmente, as variáveis ventilatórias (Vt e VE) parecem influenciar os valores de SBR durante o exercício inspiratório de alta intensidade avaliado pelos três modelos ( $\alpha_{FT}(BF)$ ,  $\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{CL}$ ) (**Tabela 11**). Ainda, o padrão respiratório (Ti, Te e Ti/Ttot) influenciou apenas as respostas dos índices  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{CL}$  (**Tabela 11**).

Durante a respiração tranquila a ação dos núcleos motores medulares, vagais cardíacos e simpáticos músculo espinhais, flutuam de forma semelhantes (ECKBERG *et al.*, 1985). No entanto, a adição de uma carga de resistência inspiratória promove alterações na hemodinâmica cardiovascular e na estimulação/inibição das vias parassimpática e simpática do SNA em virtude da negatização da pressão intratorácica (SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). Este aumento da pressão intratorácica provoca a redução da pressão arterial em virtude da queda do volume de ejeção do ventrículo esquerdo, promovendo um aumento do disparo dos barorreceptores aórtico que inibem a atividade vagal cardíaca e promovem um aumento da frequência cardíaca, além de um aumento da atividade nervosa

simpática muscular (reflexo cardiopulmonar) (De BOER *et al.*, 1985; GUZ *et al.*, 1987; SEALS *et al.*, 1993; CALABRESE *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2001). Esses reflexos podem ser explicados pela estimulação da descarga simpática pré-ganglionar, ativação dos reflexos de insuflação pulmonar simpatoinibitórios (ativação do reflexo Hering-Breuer) e aumento na retroalimentação da fase vagal pulmonar aferente (SEALS *et al.*, 1993; BERNARDI *et al.*, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2013). As informações decorrentes da estimulação das aferências respiratórias e cardiovasculares periféricas são integradas no núcleo do trato solitário localizado no sistema nervoso central (BAEKEY *et al.*, 2010). Esta região é responsável por mediar o controle barorreflexo, por meio do carreamento dos estímulos provenientes dos barorreceptores para a medula ventrolateral caudal a fim de promover a inibição vagal e estimulação da via simpática (BAEKEY *et al.*, 2010).

Além disso, há um aumento tempo dependente da atividade simpática periférica quando os exercícios inspiratórios são realizados adotando altas intensidades de contração muscular (ROMER, POLKEY, 2008). Isto é decorrente do aumento da produção do trabalho inspiratório e do recrutamento dos músculos acessórios da inspiração a fim de manter a demanda metabólica para que o exercício seja mantido. O recrutamento dos músculos acessórios da inspiração contribuem para a distorção da parede torácica e redução da eficiência da mecânica respiratória; por aumentar a razão espaço morto e ventilação alveolar; e promover alterações na razão ventilação perfusão devido ao aumento da pressão intratorácica (COLLET *et al.*, 1986; EASTWOOD *et al.*, 1994; ROMER, POLKEY, 2008; RAMSOOK *et al.*, 2016). Ainda, o aumento do trabalho promove recrutamento de grande número de unidades motoras e fibras musculares, especialmente das do tipo IIa e IIb (fibras musculares altamente fatigáveis), promovendo a ativação da via metaborreflexa em virtude do aumento da deposição de metabólitos no diafragma (SHEEL, 2002; ROMER, POLKEY, 2008). Nesta via, os estímulos são carreados pelas fibras nervosas do tipo III e IV do nervo frênico até o centro cardiovascular na medula oblonga, induzindo a inibição vagal cardíaca e estimulação simpática periférica (MITCHELL, 1990; SHEEL, 2002; ROMER, POLKEY, 2008). Adicionalmente, o aumento da atividade simpática periférica promovido pelo exercício inspiratório está relacionado com a inibição do reflexo de estiramento pulmonar e estimulação dos quimiorreceptores carotídeos (ROMER, POLKEY, 2008). Esses mecanismos explicam a redução da SBR observada pelos três métodos durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade (**Figura 26**). Entretanto, apesar dos três métodos identificarem a redução da SBR, apenas o  $\alpha_{FT}(BF)$  se

mostrou eficaz o suficiente para quantificar os efeitos das cargas inspiratórias e do trabalho muscular respiratório sobre o controle autonômico cardiovascular (**Figura 27**).

Apesar da carga inspiratória e do trabalho muscular respiratório contribuírem para a redução da SBR durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, existem outros fatores relacionadas a mecânica ventilatória que também podem ter contribuído para que isso ocorra, dentre elas podemos destacar as fases do ciclo respiratório. Segundo Seller *et al.* (1968) a respiração está associada com as respostas dos núcleos motores vagal cardíaco e simpático muscular à estímulos autonômicos aferentes. Sendo assim, a fase inspiratória está associada com a supressão do disparo simpático e responsividade simpática à breves reduções no estímulo dos barorreceptores arteriais (ECKBERG *et al.*, 1985). Já a fase expiratória está associada com a redução da atividade barorreceptora devido a facilitação do disparo e resposta simpática. Isto ocorre, pois, o disparo simpático começa no início da expiração atingindo seu pico ao final dessa fase, seguido de uma diminuição durante a inspiração até alcançar o nadir no final da inspiração, momento no qual o disparo do nervo frênico está aumentado (ECKBERG *et al.*, 1985). Contudo, a modulação da ativação/inibição simpática durante o ciclo respiratório pode variar com mudanças no padrão respiratório, principalmente devido a atividade aferente dos receptores de estiramento pulmonar e torácico que se encontram aumentados durante a inspiração (ECKBERG *et al.*, 1985; SEALS *et al.*, 1993; BERNARDI *et al.*, 2001).

Por esta razão, diversos estudos têm sido realizados modulando a frequência respiratória, os volumes pulmonares e o padrão respiratório (RADAELLI *et al.*, 2004; JOSEPH *et al.*, 2005; RAUPACH *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2013). Em relação a frequência respiratória, estudos observaram que a respiração lenta e controlada gerou uma redução da atividade simpática em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (RAUPACH *et al.*, 2008) e hipertensos (JOSEPH *et al.*, 2005), bem como uma melhora da função barorreflexa em homens saudáveis (RADAELLI *et al.*, 2004). No entanto, no presente estudo a frequência respiratória não parece ter sido um fator determinante para a resposta da SBR, visto que os participantes foram orientados a manter a frequência respiratória entre 12-15 ipm durante todas as condições estudadas (**Tabela 10**). Em relação ao volume pulmonar, é sabido que a insuflação dos pulmões tem um grande efeito na regulação simpática durante o exercício e em outras atividades de estresse agudo em que ambas a ventilação e a atividade simpática estão aumentadas, sendo que essa supressão do barorreflexo é proporcional a profundidade da respiração (ECKBERG, ORSHAN 1977; SEALS *et al.*, 1990). Isto explica o achado do presente estudo que observou uma relação negativa entre o  $V_t$  e  $V_E$  e os valores de SBR obtidos pelos três modelos ( $\alpha_{FT}(BF)$ ),

$\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{CL}$ ) (**Tabela 11**). Sendo assim, em virtude do aumento do  $V_t$  e  $VE$  há uma redução da SBR devido a supressão da resposta barorreflexa durante altos volumes pulmonares, similar ao que ocorreu no estudo de Eckberg e Orshan (1977) no qual a resposta barorreflexa durante a expiração foi inibida pela inspiração supranormal ( $150\%V_t$ ) o que fez com que o início do impulso de prolongamento do iRR fosse adiado, persistindo a presença do iRR com uma duração mais curta.

Em relação ao padrão respiratório, foi observado que com o incremento da intensidade da carga inspiratória havia uma redução do  $T_i$  e um prolongamento do  $T_e$ , sendo que este último apresentou relação negativa com as respostas dos índices da SBR  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{CL}$  (**Tabela 11**). Este resultado se deve a redução da modulação parassimpática devido ao aumento do fluxo simpático durante a expiração, o qual se inicia no início da expiração e atinge o pico ao final desta fase (ECKBERG *et al.*, 1977). Segundo La Rovere *et al.* (1998) hiperatividade simpática e atenuação da atividade parassimpática estão associadas com a atenuação da SBR, logo quanto maior o  $T_e$  maior será o fluxo simpático muscular periférico aferente e assim menor será a SBR. Além disso, foi observado uma relação positiva do  $T_i/T_{tot}$  com os valores de  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{CL}$  (**Tabela 11**). O aumento da relação  $T_i/T_{tot}$  está relacionado com a estimulação do reflexo de estiramento pulmonar que atua na inibição pré e pós-ganglionar no trajeto do nervo simpático, promovendo vasodilatação em leitos cardiovasculares (SEALS *et al.*, 1990) e por consequência desse efeito inibitório simpático valores maiores de SBR. No entanto, a redução da relação  $T_i/T_{tot}$  está relacionado com um aumento do lapso de tempo suficiente para dissipar as influencias colinérgicas expiratórias, o que faz com que os efeitos colinérgicos liberados durante a expiração possam persistir limitando assim a liberação vagal residual e por consequência reduzindo a SBR (CALABRESE *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2013). No entanto, apesar do padrão respiratório ( $T_e$  e  $T_i/T_{tot}$ ) ter influenciado as respostas dos índices  $\alpha_{FT}(BF)$  e  $\alpha_{CL}$ , o mesmo não ocorreu com o  $\alpha_{SEQ}$  (**Tabela 11**). Este achado corrobora com o do estudo de Wang *et al.* (2013) que também não observou alterações dos índices da SBR em virtude da variação do padrão respiratório (mudanças na relação inspiração expiração). Contudo, é sabido que o  $\alpha_{SEQ}$  está relacionado com as fases da respiração, sendo que as sequencias positivas estão relacionadas as respostas aumentadas dos barorreceptores ao final da inspiração início da expiração, enquanto que as sequências negativas estão relacionadas com o final da expiração e início da inspiração quando as respostas dos barorreceptores são menores (WANG *et al.*, 2012). Entretanto, essa diferença não é observada quando a frequência respiratória está aumentada em relação a uma respiração tranquila (ECKBERG, 1980).

## **Implicações clínicas e limitações do estudo**

Os resultados do presente mostram que a pressão inspiratória, i.e., a negativação da pressão intratorácica é um fator importante para o controle da hemodinâmica cardiovascular. O conhecimento dessas respostas é relevante principalmente para a prescrição de um programa de TMI, a fim de escolher a melhor intensidade para que ocorra um aumento da efetividade e sensibilidade dos barorreceptores, permitindo assim uma melhor interação e coordenação entre as oscilações cardiovasculares e a dinâmica pulmonar.

Embora os achados do presente estudo sejam pioneiros a respeito do controle autonômico cardiovascular durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, existem algumas limitações como a ausência da medida do volume pulmonar ao final da expiração e da atividade nervosa simpática periférica durante o exercício. Essas medidas poderiam trazer informações adicionais a respeito da mecânica ventilatória, bem como quantificar a estimulação da atividade simpática periférica durante o exercício e seus impactos sobre a SBR. Além disso, outra limitação do presente estudo é a inclusão de apenas homens jovens e saudáveis e sem fraqueza muscular respiratória. Por esta razão é necessário o desenvolvimento de outros estudos incluindo diferentes populações (mulheres, sujeitos de diferentes faixas etárias, pacientes com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas, etc), bem como com sujeitos com fraqueza muscular respiratória, visto que a redução/fraqueza da força muscular respiratória está relacionada com a disfunção do SNA, excitação da hiperatividade do metaborreflexo diafragmático durante o exercício, resultando em um aumento da atividade vasoconstritora simpática, redução da perfusão na musculatura esquelética e limitação ao exercício (HARMS *et al.*, 1997; HARMS *et al.*, 1998; DEMPSEY *et al.*, 2006; KAMINSKI *et al.*, 2011; GOULART *et al.*, 2016).

## **5.6 CONCLUSÃO**

Com base nos resultados apresentados podemos concluir que, durante o exercício de resistência muscular inspiratório de alta intensidade há uma redução da SBR quando comparada as condições de repouso e que todos os métodos aplicados neste estudo se mostraram adequados para a avaliação da mesma. Contudo, o  $\alpha_{FT}(BF)$  foi o único índice capaz de quantificar os efeitos das cargas inspiratórias sobre o controle autonômico cardiovascular avaliado pela SBR. Além disso, as variáveis ventilatórias parecem influenciar os valores de SBR durante o exercício

inspiratório de alta intensidade, exceto para o método da sequência que não parece sofrer influência do padrão respiratório ( $T_i$ ,  $T_e$  e  $T_i/T_{tot}$ ).

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

---

Baseado nos achados apresentados nos três estudos que compõem esta Tese, pode-se concluir que:

- o conceito de potência crítica pode ser aplicado à musculatura inspiratória a fim de determinar PThC em homens saudáveis, sendo esta influenciada pela idade e massa corpórea;
- o exercício inspiratório utilizando a PThC resultou em uma resposta ventilatória inadequada (diminuição do  $V_t$  e  $T_e$  e aumento do  $P_{ETCO_2}$ ), redução da eficiência dos músculos inspiratórios ( $W_{ext}/VO_{2resp}$ ) e aumento da percepção de esforço referida ao final do exercício inspiratório;
- a PThC pode ser determinada a partir da seguinte equação  $PThC=(0,97*PTh_{MAX}) - 6,957$ , permitindo assim a determinação da PThC em uma única visita bem como a sua aplicação na prática clínica como uma ferramenta de avaliação e prescrição de um protocolo de treinamento muscular inspiratório (TMI);
- há uma redução da VFC durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade em virtude do aumento da modulação simpática cardíaca. Este aumento foi mais evidente quando o exercício foi realizado em valores acima da PThC, i.e., intensidades inspiratórias severas (95% e 100% $PTh_{MAX}$ );
- as alterações no controle autonômico cardíaco foram mais pronunciadas quando aplicamos a análise simbólica;
- o aumento da demanda metabólica ( $VO_2$ ) e alterações no padrão respiratório (redução da razão  $T_i/T_{tot}$ ) se relacionaram com o aumento da modulação simpática cardíaca observado durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade;
- há uma redução da SBR durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade quando comparada as condições de repouso;
- todos os métodos aplicados neste estudo, método da sequência ( $\alpha_{SEQ}$ ), análise espectral por função de transferência ( $\alpha_{FT}(BF)$ ) e modelo de circuito fechado ( $\alpha_{CL}$ ), se mostraram adequados para a avaliação da SBR;
- o  $\alpha_{FT}(BF)$  se mostrou o índice mais capaz para quantificar os efeitos das cargas inspiratórias sobre o controle autonômico cardiovascular;
- as variáveis ventilatórias parecem influenciar os valores de SBR durante o exercício inspiratório de alta intensidade, exceto para o método da sequência que não parece sofrer influência do padrão respiratório ( $T_i$ ,  $T_e$  e  $T_i/T_{tot}$ ).

De forma geral, tendo se em vista os resultados obtidos no presente estudo que estão relacionados a metodologia de determinação da PThC e aos mecanismos envolvidos com as respostas ventilatórias, metabólicas e do controle cardiovascular durante o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade, estes permitem estender o uso da PThC para a avaliação do desempenho dos músculos inspiratórios durante um protocolo de exercícios inspiratórios agudo e para a prescrição de um programa de TMI visando adaptações centrais e periféricas dos sistemas respiratório e cardiovascular.

Assim como desdobramentos futuros temos a seguir:

- Testar a sugestão de que a prescrição do TMI levando em consideração o exercício de resistência inspiratória de alta intensidade pode resultar em uma melhoria do desempenho dos sujeitos durante o exercício bem como do controle autonômico cardiovascular do que quando aplicado programas de TMI utilizando baixas intensidades (30-50%  $PI_{MAX}$ ).
- Desenvolver novos estudos incluindo diferentes populações (mulheres, sujeitos de diferentes faixas etárias, pacientes com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas, etc), bem como com sujeitos com fraqueza muscular respiratória. O conhecimento desta resposta em diferentes populações poderia fornecer informações adicionais a respeito do melhor protocolo e modelos matemáticos para a determinação da PThC. Além disso, a inclusão de sujeitos com redução/fraqueza da força muscular respiratória poderia trazer informações adicionais sobre a relação dos músculos respiratórios com a limitação ao exercício e a disfunção do controle autonômico cardiovascular.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. AMANN, M. Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. **Exp Physiol**, v. 97, n. 3, p. 311-8, Mar 2012.
2. ARCHIZA, B.; SIMOES, R. P.; MENDES, R. G.; FREGONEZI, G. A.; CATAI, A. M.; BORGHI-SILVA, A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Braz J Phys Ther**, v. 17, n. 4, p. 401-8, Jul-Aug 2013.
3. ASLAN, S. C.; RANDALL, D. C.; KRASSIOUKOV, A. V.; PHILLIPS, A.; OVECHKIN, A. V. Respiratory Training Improves Blood Pressure Regulation in Individuals With Chronic Spinal Cord Injury. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 97, n. 6, p. 964-73, Jun 2016.
4. ATS. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 1, p. 321-40, Jan 1999.
5. ATS/ERS. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 518-624, Aug 15 2002.
6. BAEKEY, D. M.; MOLKOV, Y. I.; PATON, J. F.; RYBAK, I. A.; DICK, T. E. Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: insights into respiratory-sympathetic interactions. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 174, n. 1-2, p. 135-45, Nov 30 2010.
7. BASELLI, G.; CERUTTI, S.; BADILINI, F.; BIANCARDI, L.; PORTA, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; MALLIANI, A. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. **Med Biol Eng Comput**, v. 32, n. 2, p. 143-52, Mar 1994.
8. BELASCO JUNIOR, D.; OLIVEIRA, F. R.; SERAFINI, J. A.; SILVA, A. C. Determination of the power-duration relationship in upper-limb exercises. **Rev Bras Fisioter**, v. 14, n. 4, p. 316-21, Jul-Aug 2010.

9. BERGSTROM, H. C.; HOUSH, T. J.; COCHRANE, K. C.; JENKINS, N. D.; BUCKNER, S. L.; GOLDSMITH, J. A.; ZUNIGA, J. M.; SCHMIDT, R. J.; JOHNSON, G. O.; CRAMER, J. T. Application of the Critical Heart Model to Treadmill Running. **J Strength Cond Res**, v. 29, n. 8, p. 2237-48, Aug 2015.
10. BERGSTROM, H. C.; HOUSH, T. J.; ZUNIGA, J. M.; TRAYLOR, D. A.; LEWIS, R. W., JR.; CAMIC, C. L.; SCHMIDT, R. J.; JOHNSON, G. O. Differences among estimates of critical power and anaerobic work capacity derived from five mathematical models and the three-minute all-out test. **J Strength Cond Res**, v. 28, n. 3, p. 592-600, Mar 2014.
11. BERNARDI, L.; PORTA, C.; GABUTTI, A.; SPICUZZA, L.; SLEIGHT, P. Modulatory effects of respiration. **Auton Neurosci**, v. 90, n. 1-2, p. 47-56, Jul 20 2001.
12. BERTINIERI, G.; DI RIENZO, M.; CAVALLAZZI, A.; FERRARI, A. U.; PEDOTTI, A.; MANCIA, G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **J Hypertens Suppl**, v. 3, n. 3, p. S79-81, Dec 1985.
13. BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 377-81, 1982.
14. BOUTELLIER, U.; FARHI, L. E. Influence of breathing frequency and tidal volume on cardiac output. **Respir Physiol**, v. 66, n. 2, p. 123-33, Nov 1986.
15. BRICKLEY, G.; DEKERLE, J.; HAMMOND, A. J.; PRINGLE, J.; CARTER, H. Assessment of maximal aerobic power and critical power in a single 90-s isokinetic all-out cycling test. **Int J Sports Med**, v. 28, n. 5, p. 414-9, May 2007.

16. CAHALIN, L. P.; ARENA, R.; GUAZZI, M.; MYERS, J.; CIPRIANO, G.; CHIAPPA, G.; LAVIE, C. J.; FORMAN, D. E. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 11, n. 2, p. 161-77, Feb 2013.
17. CALABRESE, P.; PERRAULT, H.; DINH, T. P.; EBERHARD, A.; BENCHETRIT, G. Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 279, n. 6, p. R2208-13, Dec 2000.
18. CHATHAM, K.; BALDWIN, J.; GRIFFITHS, H.; SUMMERS, L.; ENRIGHT, S. Inspiratory Muscle Training Improves Shuttle Run Performance in Healthy Subjects. **Physiotherapy**, v. 85, n. 12, p. 676-683, 1999.
19. CHENG, C. F.; YANG, Y. S.; LIN, H. M.; LEE, C. L.; WANG, C. Y. Determination of critical power in trained rowers using a three-minute all-out rowing test. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 4, p. 1251-60, Apr 2012.
20. COLLETT, P. W.; ENGEL, L. A. Influence of lung volume on oxygen cost of resistive breathing. **J Appl Physiol (1985)**, v. 61, n. 1, p. 16-24, Jul 1986.
21. CORREA, A. P.; RIBEIRO, J. P.; BALZAN, F. M.; MUNDSTOCK, L.; FERLIN, E. L.; MORAES, R. S. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1135-41, Jul 2011.
22. DALL'AGO, P.; CHIAPPA, G. R.; GUTHS, H.; STEIN, R.; RIBEIRO, J. P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, n. 4, p. 757-63, Feb 21 2006.

23. DEKERLE, J.; PELAYO, P.; CLIPET, B.; DEPRETZ, S.; LEFEVRE, T.; SIDNEY, M. Critical swimming speed does not represent the speed at maximal lactate steady state. **Int J Sports Med**, v. 26, n. 7, p. 524-30, Sep 2005.
24. DEMPSEY, J. A.; AMANN, M.; ROMER, L. M.; MILLER, J. D. Respiratory system determinants of peripheral fatigue and endurance performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 3, p. 457-61, Mar 2008.
25. DEMPSEY, J. A.; ROMER, L.; RODMAN, J.; MILLER, J.; SMITH, C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 151, n. 2-3, p. 242-50, Apr 28 2006.
26. EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R.; FINUCANE, K. E. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading and role of muscle fatigue in task failure. **J Appl Physiol (1985)**, v. 76, n. 1, p. 185-95, Jan 1994.
27. EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R.; FINUCANE, K. E. Inspiratory muscle performance in endurance athletes and sedentary subjects. **Respirology**, v. 6, n. 2, p. 95-104, Jun 2001.
28. EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R.; MORTON, A. R.; FINUCANE, K. E. The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158, n. 4, p. 1190-6, Oct 1998.
29. ECKBERG, D. L. Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex. **Circ Res**, v. 47, n. 2, p. 208-16, Aug 1980.
30. ECKBERG, D. L.; NERHED, C.; WALLIN, B. G. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. **J Physiol**, v. 365, p. 181-96, Aug 1985.

31. ECKBERG, D. L.; ORSHAN, C. R. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. **J Clin Invest**, v. 59, n. 5, p. 780-5, May 1977.
32. ELSTAD, M.; WALLOE, L.; HOLME, N. L.; MAES, E.; THORESEN, M. Respiratory sinus arrhythmia stabilizes mean arterial blood pressure at high-frequency interval in healthy humans. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 3, p. 521-30, Mar 2015.
33. ENRIGHT, S.; CHATHAM, K.; IONESCU, A. A.; UNNITHAN, V. B.; SHALE, D. J. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v. 6, n. 6, p. 384-90, Nov 30 2007.
34. FERREIRA, J. B.; PLENTZ, R. D.; STEIN, C.; CASALI, K. R.; ARENA, R.; LAGO, P. D. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **Int J Cardiol**, v. 166, n. 1, p. 61-7, Jun 05 2013.
35. FIZ, J. A.; ROMERO, P.; GOMEZ, R.; HERNANDEZ, M. C.; RUIZ, J.; IZQUIERDO, J.; COLL, R.; MORERA, J. Indices of respiratory muscle endurance in healthy subjects. **Respiration**, v. 65, n. 1, p. 21-7, 1998.
36. FORTRAT, J. O.; YAMAMOTO, Y.; HUGHSON, R. L. Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans. **Biol Cybern**, v. 77, n. 1, p. 1-10, Jul 1997.
37. GOULART CDA, L.; SIMON, J. C.; SCHNEIDERS PDE, B.; SAN MARTIN, E. A.; CABIDDU, R.; BORGHI-SILVA, A.; TRIMER, R.; DA SILVA, A. L. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 11, p. 1671-7, 2016.

38. GUZ, A.; INNES, J. A.; MURPHY, K. Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound. **J Physiol**, v. 393, p. 499-512, Dec 1987.
39. GUZZETTI, S.; BORRONI, E.; GARBELLI, P. E.; CERIANI, E.; DELLA BELLA, P.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; SOMERS, V. K.; MALLIANI, A.; PORTA, A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-70, Jul 26 2005.
40. GUZZETTI, S.; MARCHI, A.; BASSANI, T.; CITERIO, G.; PORTA, A. Univariate and bivariate symbolic analyses of cardiovascular variability differentiate general anesthesia procedures. **Physiol Meas**, v. 36, n. 4, p. 715-26, Apr 2015.
41. HAJGHANBARI, B.; YAMABAYASHI, C.; BUNA, T. R.; COELHO, J. D.; FREEDMAN, K. D.; MORTON, T. A.; PALMER, S. A.; TOY, M. A.; WALSH, C.; SHEEL, A. W.; REID, W. D. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **J Strength Cond Res**, v. 27, n. 6, p. 1643-63, Jun 2013.
42. HARMS, C. A.; BABCOCK, M. A.; MCCLARAN, S. R.; PEGELOW, D. F.; NICKELE, G. A.; NELSON, W. B.; DEMPSEY, J. A. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 82, n. 5, p. 1573-83, May 1997.
43. HARMS, C. A.; WETTER, T. J.; MCCLARAN, S. R.; PEGELOW, D. F.; NICKELE, G. A.; NELSON, W. B.; HANSON, P.; DEMPSEY, J. A. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 85, n. 2, p. 609-18, Aug 1998.

44. HAUTMANN, H.; HEFELE, S.; SCHOTTEN, K.; HUBER, R. M. Maximal inspiratory mouth pressures (PIMAX) in healthy subjects--what is the lower limit of normal? **Respir Med**, v. 94, n. 7, p. 689-93, Jul 2000.
45. HENDERSON, W. R.; GUENETTE, J. A.; DOMINELLI, P. B.; GRIESDALE, D. E.; QUERIDO, J. S.; BOUSHEL, R.; SHEEL, A. W. Limitations of respiratory muscle and vastus lateralis blood flow during continuous exercise. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 181, n. 3, p. 302-7, May 31 2012.
46. HEPBURN, H.; FLETCHER, J.; ROSENGARTEN, T. H.; COOTE, J. H. Cardiac vagal tone, exercise performance and the effect of respiratory training. **Eur J Appl Physiol**, v. 94, n. 5-6, p. 681-9, Aug 2005.
47. HILL, K.; JENKINS, S. C.; PHILIPPE, D. L.; CECINS, N.; SHEPHERD, K. L.; GREEN, D. J.; HILLMAN, D. R.; EASTWOOD, P. R. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. **Eur Respir J**, v. 27, n. 6, p. 1119-28, Jun 2006.
48. HILL, K.; JENKINS, S. C.; PHILIPPE, D. L.; SHEPHERD, K. L.; HILLMAN, D. R.; EASTWOOD, P. R. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. **Eur Respir J**, v. 30, n. 3, p. 479-86, Sep 2007.
49. HUIKURI, H. V.; MAKIKALLIO, T. H.; PERKIOMAKI, J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. **J Electrocardiol**, v. 36 Suppl, p. 95-9, 2003.
50. JAENISCH, R. B.; HENTSCHKE, V. S.; QUAGLIOTTO, E.; CAVINATO, P. R.; SCHMEING, L. A.; XAVIER, L. L.; DAL LAGO, P. Respiratory muscle training improves hemodynamics, autonomic function, baroreceptor sensitivity, and respiratory mechanics in rats with heart failure. **J Appl Physiol (1985)**, v. 111, n. 6, p. 1664-70, Dec 2011.

51. JANSSENS, L.; BRUMAGNE, S.; MCCONNELL, A. K.; RAYMAEKERS, J.; GOOSSENS, N.; GAYAN-RAMIREZ, G.; HERMANS, G.; TROOSTERS, T. The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: a systematic review. **Respir Med**, v. 107, n. 3, p. 331-46, Mar 2013.
52. JOHNSON, B. D.; AARON, E. A.; BABCOCK, M. A.; DEMPSEY, J. A. Respiratory muscle fatigue during exercise: implications for performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 9, p. 1129-37, Sep 1996.
53. JOHNSON, B. D.; BABCOCK, M. A.; SUMAN, O. E.; DEMPSEY, J. A. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. **J Physiol**, v. 460, p. 385-405, Jan 1993.
54. JONES, A. M.; VANHATALO, A.; BURNLEY, M.; MORTON, R. H.; POOLE, D. C. Critical power: implications for determination of  $V_{O2max}$  and exercise tolerance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 10, p. 1876-90, Oct 2010.
55. JONES , N. L.; KILLIAN , K. J. Exercise Limitation in Health and Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 9, p. 632-641, 2000.
56. JOSEPH, C. N.; PORTA, C.; CASUCCI, G.; CASIRAGHI, N.; MAFFEIS, M.; ROSSI, M.; BERNARDI, L. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 714-8, Oct 2005.
57. KABITZ, H. J.; WALKER, D.; SCHWOERER, A.; SONNTAG, F.; WALTERSPACHER, S.; ROECKER, K.; WINDISCH, W. New physiological insights into exercise-induced diaphragmatic fatigue. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 158, n. 1, p. 88-96, Aug 15 2007.
58. KACHOURI, M.; VANDEWALLE, H.; BILLAT, V.; HUET, M.; THOMAIDIS, M.; JOUSSELIN, E.; MONOD, H. Critical velocity of continuous and intermittent running

exercise. An example of the limits of the critical power concept. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 73, n. 5, p. 484-7, 1996.

59. KAMINSKI, D. M.; SCHAAN, B. D.; DA SILVA, A. M.; SOARES, P. P.; LAGO, P. D. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clin Auton Res**, v. 25, n. 4, p. 263-6, Aug 2015.

60. KAMINSKI, D. M.; SCHAAN, B. D.; DA SILVA, A. M.; SOARES, P. P.; PLENTZ, R. D.; DALL'AGO, P. Inspiratory muscle weakness is associated with autonomic cardiovascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Clin Auton Res**, v. 21, n. 1, p. 29-35, Feb 2011.

61. KARSTEN, B.; JOBSON, S. A.; HOPKER, J.; JIMENEZ, A.; BEEDIE, C. High agreement between laboratory and field estimates of critical power in cycling. **Int J Sports Med**, v. 35, n. 4, p. 298-303, Apr 2014.

62. KARSTEN, B.; JOBSON, S. A.; HOPKER, J.; STEVENS, L.; BEEDIE, C. Validity and reliability of critical power field testing. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 1, p. 197-204, Jan 2015.

63. LAOUTARIS, I. D.; DRITSAS, A.; ADAMOPOULOS, S.; BROWN, M. D.; COKKINOS, D. V. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 23, p. 1888-9, Dec 02 2008.

64. LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T., JR.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet**, v. 351, n. 9101, p. 478-84, Feb 14 1998.

65. LE CHEVALIER, J. M.; VANDEWALLE, H.; THEPAUT-MATHIEU, C.; PUJO, M.; LE NATUR, B.; STEIN, J. F. Critical power of knee extension exercises does not depend upon maximal strength. **Eur J Appl Physiol**, v. 81, n. 6, p. 513-6, Apr 2000.
66. MAKIKALLIO, T. H.; TAPANAINEN, J. M.; TULPPO, M. P.; HUIKURI, H. V. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Card Electrophysiol Rev**, v. 6, n. 3, p. 250-5, Sep 2002.
67. MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-92, Aug 1991.
68. MARTIN, B.; HEINTZELMAN, M.; CHEN, H. I. Exercise performance after ventilatory work. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 52, n. 6, p. 1581-5, Jun 1982.
69. MCCONNELL, A. K.; LOMAX, M. The influence of inspiratory muscle work history and specific inspiratory muscle training upon human limb muscle fatigue. **J Physiol**, v. 577, n. Pt 1, p. 445-57, Nov 15 2006.
70. MIELKE, M.; HOUSH, T. J.; HENDRIX, C. R.; ZUNIGA, J.; CAMIC, C. L.; SCHMIDT, R. J.; JOHNSON, G. O. A test for determining critical heart rate using the critical power model. **J Strength Cond Res**, v. 25, n. 2, p. 504-10, Feb 2011.
71. MILLER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; VAN DER GRINTEN, C. P.; GUSTAFSSON, P.; JENSEN, R.; JOHNSON, D. C.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; NAVAJAS, D.; PEDERSEN, O. F.; PELLEGRINO, R.; VIEGI, G.; WANGER, J. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319-38, Aug 2005.

72. MITCHELL, J. H. J.B. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 22, n. 2, p. 141-54, Apr 1990.
73. MONOD, H.; SCHERRER, J. THE WORK CAPACITY OF A SYNERGIC MUSCULAR GROUP. **Ergonomics**, v. 8, n. 3, p. 329-338, 1965/07/01 1965.
74. NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 719-27, Jun 1999.
75. NEDER, J. A.; JONES, P. W.; NERY, L. E.; WHIPP, B. J. The effect of age on the power/duration relationship and the intensity-domain limits in sedentary men. **Eur J Appl Physiol**, v. 82, n. 4, p. 326-32, Jul 2000.
76. NEVES, L. M.; KARSTEN, M.; NEVES, V. R.; BELTRAME, T.; BORGHI-SILVA, A.; CATAI, A. M. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise tolerance in patients post-myocardial infarction. **Heart Lung**, v. 41, n. 2, p. 137-45, Mar-Apr 2012.
77. NEVES, L. M. T.; KARSTEN, M.; NEVES, V. R.; BELTRAME, T.; BORGHI-SILVA, A.; CATAI, A. M. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 18, n. 1, p. 01-08, 2014.
78. NOLLO, G.; FAES, L.; PORTA, A.; ANTOLINI, R.; RAVELLI, F. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, n. 4, p. H1777-85, Apr 2005.

79. OVEREND, T. J.; CUNNINGHAM, D. A.; PATERSON, D. H.; SMITH, W. D. Physiological responses of young and elderly men to prolonged exercise at critical power. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 64, n. 2, p. 187-93, 1992.
80. PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P.; SANDRONE, G.; MALFATTO, G.; DELL'ORTO, S.; PICCALUGA, E.; ET AL. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v. 59, n. 2, p. 178-93, Aug 1986.
81. PARSHALL, M. B.; SCHWARTZSTEIN, R. M.; ADAMS, L.; BANZETT, R. B.; MANNING, H. L.; BOURBEAU, J.; CALVERLEY, P. M.; GIFT, A. G.; HARVER, A.; LAREAU, S. C.; MAHLER, D. A.; MEEK, P. M.; O'DONNELL, D. E. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 185, n. 4, p. 435-52, Feb 15 2012.
82. PEREIRA, C. A. C. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 8, p. S1-S82, 2002.
83. PEREIRA, G.; DE FREITAS, P. B.; RODACKI, A.; UGRINOWITSCH, C.; FOWLER, N.; KOKUBUN, E. Evaluation of an innovative critical power model in intermittent vertical jump. **Int J Sports Med**, v. 30, n. 11, p. 802-7, Nov 2009.
84. PEREZ, T.; VERIN, E. [Recent advances in the assessment of respiratory muscle endurance: (1999-2004)]. **Rev Mal Respir**, v. 22, n. 2 Pt 1, p. 338-42, Apr 2005.
85. POLLA, B.; D'ANTONA, G.; BOTTINELLI, R.; REGGIANI, C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. **Thorax**, v. 59, n. 9, p. 808-17, Sep 2004.

86. POOLE, D. C.; BURNLEY, M.; VANHATALO, A.; ROSSITER, H. B.; JONES, A. M. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. **Med Sci Sports Exerc**, Mar 31 2016.
87. PORTA, A.; BARI, V.; BASSANI, T.; MARCHI, A.; PISTUDDI, V.; RANUCCI, M. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. **J Appl Physiol** (1985), v. 115, n. 7, p. 1032-42, Oct 01 2013.
88. PORTA, A.; BAUMERT, M.; CYSARZ, D.; WESSEL, N. Enhancing dynamical signatures of complex systems through symbolic computation. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**, v. 373, n. 2034, Feb 13 2015a.
89. PORTA, A.; GUZZETTI, S.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; CERUTTI, S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 48, n. 11, p. 1282-91, Nov 2001.
90. PORTA, A.; MARCHI, A.; BARI, V.; HEUSSER, K.; TANK, J.; JORDAN, J.; BARBIC, F.; FURLAN, R. Conditional symbolic analysis detects nonlinear influences of respiration on cardiovascular control in humans. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**, v. 373, n. 2034, Feb 13 2015b.
91. PORTA, A.; TOBALDINI, E.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; MONTANO, N.; GNECCHI-RUSCONE, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 1, p. H702-8, Jul 2007.
92. RADAELLI, A.; RACO, R.; PERFETTI, P.; VIOLA, A.; AZZELLINO, A.; SIGNORINI, M. G.; FERRARI, A. U. Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor

control of heart rate and blood pressure in healthy men. **J Hypertens**, v. 22, n. 7, p. 1361-70, Jul 2004.

93. RAMIREZ-SARMIENTO, A.; OROZCO-LEVI, M.; GUELL, R.; BARREIRO, E.; HERNANDEZ, N.; MOTA, S.; SANGENIS, M.; BROQUETAS, J. M.; CASAN, P.; GEA, J. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 11, p. 1491-7, Dec 1 2002.

94. RAMSOOK, A. H.; KOO, R.; MOLGAT-SEON, Y.; DOMINELLI, P. B.; SYED, N.; RYERSON, C. J.; SHEEL, A. W.; GUENETTE, J. A. Diaphragm Recruitment Increases during a Bout of Targeted Inspiratory Muscle Training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 6, p. 1179-86, Jun 2016.

95. RATNOVSKY, A.; ELAD, D.; HALPERN, P. Mechanics of respiratory muscles. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 163, n. 1-3, p. 82-9, Nov 30 2008.

96. RAUPACH, T.; BAHR, F.; HERRMANN, P.; LUETHJE, L.; HEUSSER, K.; HASENFUSS, G.; BERNARDI, L.; ANDREAS, S. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. **Eur Respir J**, v. 32, n. 2, p. 387-92, Aug 2008.

97. RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; NEDER, J. A.; FRANKENSTEIN, L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 6, n. 2, p. 95-101, Jun 2009.

98. RODRIGUES, F.; ARAUJO, A. A.; MOSTARDA, C. T.; FERREIRA, J.; DE BARROS SILVA, M. C.; NASCIMENTO, A. M.; LIRA, F. S.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C.; RODRIGUES, B. Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. **Clin Auton Res**, v. 23, n. 4, p. 201-7, Aug 2013.

99. ROMER, L. M.; LOVERING, A. T.; HAVERKAMP, H. C.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. **J Physiol**, v. 571, n. Pt 2, p. 425-39, Mar 01 2006.
100. ROMER, L. M.; MCCONNELL, A. K. Inter-test reliability for non-invasive measures of respiratory muscle function in healthy humans. **Eur J Appl Physiol**, v. 91, n. 2-3, p. 167-76, Mar 2004.
101. ROMER, L. M.; POLKEY, M. I. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. **J Appl Physiol (1985)**, v. 104, n. 3, p. 879-88, Mar 2008.
102. SEALS, D. R.; SUWARNO, N. O.; DEMPSEY, J. A. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. **Circ Res**, v. 67, n. 1, p. 130-41, Jul 1990.
103. SEALS, D. R.; SUWARNO, N. O.; JOYNER, M. J.; IBER, C.; COPELAND, J. G.; DEMPSEY, J. A. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in intact and lung denervated humans. **Circ Res**, v. 72, n. 2, p. 440-54, Feb 1993.
104. SHEEL, A. W. Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. **Sports Med**, v. 32, n. 9, p. 567-81, 2002.
105. SHEEL, A. W.; DERCHAK, P. A.; MORGAN, B. J.; PEGELOW, D. F.; JACQUES, A. J.; DEMPSEY, J. A. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. **J Physiol**, v. 537, n. Pt 1, p. 277-89, Nov 15 2001.
106. ST CROIX, C. M.; MORGAN, B. J.; WETTER, T. J.; DEMPSEY, J. A. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. **J Physiol**, v. 529 Pt 2, p. 493-504, Dec 1 2000.

107. STRAUSS-BLASCHKE, G.; MOSER, M.; VOICA, M.; MCLEOD, D.; KLAMMER, N.; MARKTL, W. Relative Timing Of Inspiration And Expiration Affects Respiratory Sinus Arrhythmia. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 27, n. 8, p. 601-606, 2000.
108. STURDY, G.; HILLMAN, D.; GREEN, D.; JENKINS, S.; CECINS, N.; EASTWOOD, P. Feasibility of High-Intensity, Interval-Based Respiratory Muscle Training in COPD. **Chest**, v. 123, n. 1, p. 142-150, 2003.
109. STURDY, G. A.; HILLMAN, D. R.; GREEN, D. J.; JENKINS, S. C.; CECINS, N. M.; EASTWOOD, P. R. The effect of learning on ventilatory responses to inspiratory threshold loading in COPD. **Respir Med**, v. 98, n. 1, p. 1-8, Jan 2004.
110. 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. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur Heart J**, v. 17, n. 3, p. 354-81, Mar 1996.
111. TAYLOR, B. J.; HOW, S. C.; ROMER, L. M. Exercise-induced abdominal muscle fatigue in healthy humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 100, n. 5, p. 1554-62, May 2006.
112. TAYLOR, S. A.; BATTERHAM, A. M. The reproducibility of estimates of critical power and anaerobic work capacity in upper-body exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 87, n. 1, p. 43-9, May 2002.
113. TRISKA, C.; TSCHAN, H.; TAZREITER, G.; NIMMERICHTER, A. Critical Power in Laboratory and Field Conditions Using Single-visit Maximal Effort Trials. **Int J Sports Med**, v. 36, n. 13, p. 1063-8, Nov 2015.

114. VAN DER PALEN, J.; REA, T. D.; MANOLIO, T. A.; LUMLEY, T.; NEWMAN, A. B.; TRACY, R. P.; ENRIGHT, P. L.; PSATY, B. M. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. **Thorax**, v. 59, n. 12, p. 1063-7, Dec 2004.
115. VANDEWALLE, H.; VAUTIER, J. F.; KACHOURI, M.; LECHEVALIER, J. M.; MONOD, H. Work-exhaustion time relationships and the critical power concept. A critical review. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 37, n. 2, p. 89-102, Jun 1997.
116. VERGES, S.; BOUTELLIER, U.; SPENGLER, C. M. Effect of respiratory muscle endurance training on respiratory sensations, respiratory control and exercise performance: a 15-year experience. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 161, n. 1, p. 16-22, Mar 20 2008.
117. WALSH, M. L. Whole body fatigue and critical power: a physiological interpretation. **Sports Med**, v. 29, n. 3, p. 153-66, Mar 2000.
118. WANG, Y. P.; KUO, T. B.; LAI, C. T.; CHU, J. W.; YANG, C. C. Effects of respiratory time ratio on heart rate variability and spontaneous baroreflex sensitivity. **J Appl Physiol (1985)**, v. 115, n. 11, p. 1648-55, Dec 2013.
119. WANG, Y. P.; KUO, T. B.; LAI, C. T.; LEE, G. S.; YANG, C. C. Effects of breathing frequency on baroreflex effectiveness index and spontaneous baroreflex sensitivity derived by sequence analysis. **J Hypertens**, v. 30, n. 11, p. 2151-8, Nov 2012.
120. WASSERMAN, K., HANSEN JE, SUE DY, WHIPP, BJ, CASABURI R. **Principles of exercise testing and interpretation:including pathophysiology and clinical application.** Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 1999.
121. WATSFORD, M. L.; MURPHY, A. J.; PINE, M. J. The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. **J Sci Med Sport**, v. 10, n. 1, p. 36-44, Feb 2007.

122. WATSFORD, M. L.; MURPHY, A. J.; PINE, M. J.; COUTTS, A. J. The effect of habitual exercise on respiratory- muscle function in older adults. **J Aging Phys Act**, v. 13, n. 1, p. 34-44, Jan 2005.

## **ANEXO A: Comitê de Ética e Pesquisa do Estudo**

---

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES, RESPIRATÓRIAS, METABÓLICAS E AUTÔNOMICAS DURANTE TESTES DE RESISTÊNCIA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E DE DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO RESPIRATÓRIA CRÍTICA EM HOMENS SAUDÁVEIS

**Pesquisador:** Aparecida Maria Catai

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 1

**CAAE:** 05766712.0.0000.5504

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

**Patrocinador Principal:** Departamento de Fisioterapia

### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** Parecer CEP

**Justificativa:** Solicita-se o aditamento do presente projeto para que possamos incluir novos

**Data do Envio:** 12/09/2013

**Situação da Notificação:** Aguardando revisão do parecer do colegiado

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 403.589

**Data da Relatoria:** 15/10/2013

#### Apresentação da Notificação:

Nesta solicitação os pesquisadores pedem a inclusão de indivíduos homens saudáveis com idade entre 20 e 70 anos, que serão divididos em 5 grupos de acordo com a faixa etária, sendo que a nova composição dos grupos será: G1 homens com idade entre 20-29 anos, G2 com idade entre 30-39 anos, G3 com idade entre 40-49 anos, G4 com idade entre 50-59 anos, G5 com idade entre 60-70 anos.

#### Objetivo da Notificação:

OS pesquisadores apontam que esta inclusão permitirá entender melhor a influência das alterações do processo de envelhecimento sobre o comportamento das respostas cardiovasculares,

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 403.589

respiratórias, metabólicas e autonômicas durante os teste de resistência muscular respiratória e de determinação da pressão respiratória crítica em homens saudáveis.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Idem Parecer consubstanciado. As demais avaliações as quais os grupos serão submetidos não irão ser alteradas, e portanto, não acarretarão novos riscos para os voluntários.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

Idem Parecer consubstanciado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Idem Parecer consubstanciado.

**Recomendações:**

Vide conclusões.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Notificação aprovada.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SAO CARLOS, 23 de Setembro de 2013

---

Assinador por:  
**Maria Isabel Ruiz Beretta**  
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

## **ANEXO B: Comprovante de submissão do Estudo I**

---

17/01/2017

Gmail - Scand J Med Sci Sports: SJMSS-O-872-16 has been submitted



Vinicius Minatel &lt;viniciusminatel@gmail.com&gt;

**Scand J Med Sci Sports: SJMSS-O-872-16 has been submitted**

1 mensagem

**Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**  
<onbehalfof+SJMSSedoffice+wiley.com@manuscriptcentral.com>  
Responder a: SJMSSedoffice@wiley.com  
Para: viniciusminatel@gmail.com  
Cc: viniciusminatel@gmail.com, rehderpaty@hotmail.com, camilapantoni@gmail.com, ribeiro\_bruno@live.com, riducatti@gmail.com, anielletakahashi@gmail.com, audrey@ufscar.br, estersilvacardio13@gmail.com, rarena70@gmail.com, mcatai@ufscar.br

15 de novembro de  
2016 22:06

15-Nov-2016

Dear Mr Minatel,

Your manuscript entitled "DETERMINATION OF INSPIRATORY CRITICAL PRESSURE USING CRITICAL POWER MODEL: NEW TOOL FOR INSPIRATORY TRAINING PROGRAM" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.

Your manuscript ID is SJMSS-O-872-16.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence.

The review process is usually completed within 10 weeks, but can take longer, depending on reviewer availability (e.g. during holiday periods or if an alternative reviewer needs to be approached). This time frame includes selecting and inviting reviewers, awaiting their response to the request, consideration of the reviews by the assigned Editor and, finally, the Senior Section Editor's decision and communication with the author. Please be patient during this process and it would be much appreciated if you would not email the Editorial Office to enquire about the status of your manuscript until a period of at least 10 weeks has lapsed. You can track the progress of your paper using the tracking facility in your Author Centre.

If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/sjmss> and edit your user information as appropriate.

Please note that accepted papers, submitted after April 1 2014, will be published in our e-only section and not in print.

Please be aware that any accepted article which exceeds 6 printed pages will be charged. Excess pages must be paid for at a rate of GBP 165 per page. Review papers are as a rule not charged for excess pages, but should not exceed 10 printed pages. Papers will be invoiced upon publication. One printed page contains about 5,400 letters, space between words included (but not tables and figures).

Thank you for submitting your manuscript to the Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.

Yours sincerely,

Liz Caloi  
Senior Editorial Assistant  
Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports

## **ANEXO C: Comprovante de submissão do Estudo II**

---

17/01/2017

Gmail - JAPPL-01088-2016 Receipt of New Paper by Journal of Applied Physiology



Vinicius Minatel &lt;viniciusminatel@gmail.com&gt;

---

**JAPPL-01088-2016 Receipt of New Paper by Journal of Applied Physiology**

1 mensagem

---

**jappl@msubmit.net** <jappl@msubmit.net>

14 de dezembro de 2016 11:51

Responder a: itorres@the-aps.org

Para: viniciusminatel@gmail.com

Dear Dr. Minatel,

On 14th Dec 2016, I received your manuscript entitled "EFFECT OF HIGH-INTENSITY INSPIRATORY ENDURANCE EXERCISE ON HEART RATE VARIABILITY" by Vinicius Minatel, Alberto Porta, Patricia Rehder-Santos, Bruno Ribeiro, Richard Ducatti, Renata Gonçalves, Meliza Roscani, Ester Silva, Anielle Takahashi, and Aparecida Catai.

Your manuscript has been assigned the Paper #: JAPPL-01088-2016.

You may check on the status of this manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link under the following URL:

<https://jappl.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A7Dk3ltm4A4Cfts4F5A9fd4dJh0TgQEvJNK6cTlnrhWQZ>

(Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Thank you for submitting your work to the Journal of Applied Physiology.

Sincerely,