



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCar)  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE (CCBS)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA (PPGFt)



Laboratório de Fisioterapia  
Cardiovascular - NUPEF

**Raphael Martins de Abreu**

**Comparação de diferentes intensidades de treinamento muscular  
inspiratório sobre o controle autonômico cardiovascular de ciclistas:  
estudo clínico controlado e randomizado**

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Aparecida Maria Catai

**SÃO CARLOS  
2020**

**Raphael Martins de Abreu**

**Comparação de diferentes intensidades de treinamento muscular  
inspiratório sobre o controle autonômico cardiovascular de ciclistas:  
estudo clínico controlado e randomizado**

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: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aparecida Maria Catai**

Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Fisioterapia,  
Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, São Paulo, Brasil

**Supervisor do Estágio no Exterior: Prof. Dr. Alberto Porta**

Universidade de Milão, Departamento de Ciências Biomédicas da Saúde,  
Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos, Milão, Itália

**SÃO CARLOS  
2020**

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (LFCV) – Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) em colaboração com o Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos, Universidade de Milão, Itália.

Projeto desenvolvido com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Processo 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Processos 2016/222157; 2017/13402-0 e 2018/11123-0.

## **DIREITO DE REPRODUÇÃO**

Autorizamos a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

São Carlos, 29 de novembro de 2020.



Profa. Dra. Aparecida Maria Catai  
(Orientadora)



Raphael Martins de Abreu  
(Candidato ao título de Doutor)

# FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Raphael Martins de Abreu, realizada em 25/09/2020.

### Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Profa. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo (UFSCar)

Prof. Dr. Antonio Roberto Zamunér (UCM)

Prof. Dr. Pedro Dal Lago (UFCSPA)

Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva (UFTM)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

*Dedico esse trabalho à minha equipe de laboratório Patrícia Rehder dos Santos, Camila Akemi Sakaguchi, Claudio Donisete da Silva, Étore De Favari Signini e Aparecida Maria Catai. Vocês foram minha família ao longo desses anos, compartilharam comigo os melhores e piores momentos no desenvolvimento desse trabalho e me impulsionaram a alcançar grandes feitos científicos, pessoais e profissionais.*

*“Se soubéssemos o que era aquilo que  
estávamos fazendo, não seria chamado de  
pesquisa”*

*Albert Einstein*

# AGRADECIMENTOS

---

Inicialmente, gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para a conclusão de mais um ciclo importante na minha vida. Sem cada um de vocês, a realização desse sonho não seria possível. Obviamente, seria impossível incluir nessa tese os meus agradecimentos a todos que passaram pela minha vida e me ajudaram a trilhar o meu caminho até esse momento. Dessa forma, deixo o meu sincero agradecimento a todos que passaram pela minha trajetória vida até aqui! De forma positiva ou negativa, muito obrigado. Entretanto, não poderia deixar de agradecer algumas pessoas as quais influenciaram diretamente para que esse momento acontecesse. Sendo assim, seguem abaixo alguns agradecimentos especiais.

Primeiramente, agradeço à minha mãe Mônica Martins, quem me concedeu o dom da vida, e desde então, lutou contra tudo e todos para mim e por mim. Sei que nunca foi uma tarefa fácil, mas você conseguiu!! Conciliou os seus estudos, trabalhos e ao mesmo tempo me forneceu uma excelente formação, sinceramente, no seu lugar eu não sei se conseguiria. Obrigado por estar sempre ao meu lado desde o meu primeiro segundo de vida, você é meu maior orgulho e inspiração. Espero um dia ter ao menos 1% de sua garra e força de vontade para enfrentar as adversidades da vida. Te amo.

Ao meu padrasto Everton Abdalla, estamos juntos há quase 20 anos e você sabe que tem influência direta sobre essa conquista. Obrigado pelas risadas, pelas brincadeiras, pelo cuidado, por toda atenção, pelas conversas, pelos conselhos e por literalmente me forçar a ingressar na graduação após o ensino médio rrsrrs. Conte sempre comigo meu amigo, parceiro e “paidrasto”.

Ao meu pai Thales Lopes de Araújo, nosso encontro foi um tanto quanto inesperado durante a minha graduação em 2013. Contudo, logo após o nosso primeiro encontro, primeiro abraço e primeira conversa, por um segundo foi como se toda minha vida fizesse sentido. Obrigado por me incentivar, pelo carinho, por me respeitar e por abraçar todas as minhas decisões pessoais e profissionais sem questionar. Quando olho para você, me sinto diante a um espelho, e não apenas pelas características físicas, mas também pessoais, e sou muito grato por isso, pois tenho grande admiração do ser humano que você é. De alguma forma estamos conectados desde sempre, e para sempre! Obrigado por tudo.

À minha avó Tereza e em memória de meu avô Nilson, obrigado por serem meu porto seguro, vocês sempre serão meu único ponto de paz nesse mundo. Amo vocês.



Aos meus amigos Renan Ruiz e Matheus Mazuqueli, agradeço o companheirismo ao longo dos anos, vocês sempre serão meus parceiros de banda e irmãos de vida. Obrigado por serem minha válvula de escape nos dias difíceis, pelas reuniões aos finais de semana direcionadas para fazer um som, assistir vídeos sem sentido, rir de piadas que só nós achamos engraçadas e comer pizza doce! Amo vocês!

Ao meu casal favorito Thaís e Danilo, obrigado por estarem sempre comigo independentemente do que aconteça, torço muito pela felicidade de vocês, sou muito grato pela nossa amizade e sei que posso contar com vocês em qualquer situação! Amo vocês Tha e Maninho.

À minha namorada Marie Kurganova, obrigado pelo carinho, cuidado e atenção. Você foi mais um fruto desse projeto, o meu período de estágio no exterior não teria sido tão especial e produtivo sem você ao meu lado, obrigado por me manter sempre firme, por ter cruzado o mundo para me encontrar e por ser minha companheira. Nós não falamos a mesma língua, não temos os mesmos costumes, ainda não moramos no mesmo continente, porém, somos conectados por algo muito maior que tudo isso, o amor! Te amo minha pequena.

Aos meus cachorros, Pite e Mike! Obrigado por infinitas vezes trazerem paz e amor em meio ao caos e enxergar com os olhos da alma todos os meus sentimentos. Amo vocês.

À minha amiga e orientadora Aparecida Maria Catai. Obrigado por tornar esse momento possível, por nunca ter duvidado das minhas capacidades pessoais e profissionais, pela confiança, por todos os conselhos e puxões de orelha. Você sempre será minha referência acadêmica, desde o nosso primeiro contato você foi atenciosa, humilde e inspiradora. Desde então, tive a certeza de que você seria a pessoa certa para me conduzir até esse momento tão especial. Obrigado por estar sempre ao nosso lado, nos momentos de alegria e tristeza. Além de ser uma pesquisadora e docente de sucesso, é um ser humano incrível! Sou muito orgulhoso e grato por ser seu orientando e pela nossa relação acadêmica e profissional.

Aos meus colegas de laboratório em geral, obrigado pelas discussões acadêmicas e enriquecimento pessoal e profissional. Agradeço em especial à equipe TMI que trabalharam comigo de forma direta. Patyzinha, obrigado pelo companheirismo, pela amizade, pelos ensinamentos e acolhimento desde a minha primeira visita ao laboratório. Camila Japa, minha irmã que desde a sua entrada no laboratório, nos tornamos melhores amigos e criamos uma conexão muito forte, obrigado pelas risadas e apoio pessoal e

profissional. Claudinho, você é nosso paizão do laboratório, admiro muito sua maturidade e tranquilidade para lidar e encontrar soluções para problemas não só seu, mas também de todos ao seu redor, obrigado pelos conselhos, pelos abraços e pela nossa amizade. Étorezinho, sua participação foi essencial durante o desenvolvimento do nosso projeto, obrigado por não medir esforços para que nosso projeto desse certo. Ao amigo e integrante de laboratório Vinícius Minatel, obrigado por ter me acolhido em São Carlos desde a minha chegada, pelos ensinamentos e conselhos. Jujuba obrigado pela parceria, por sempre estar à disposição para nos ajudar e por tornar nosso ambiente de trabalho mais leve. À Mariana e Thomas, obrigado pelos conselhos, pela ajuda nas análises e por sempre torcer pelo sucesso de todos do grupo LFCV.

Ao meu amigo e supervisor no exterior Alberto Porta, obrigado por me receber e por sempre me incluir nas atividades e discussões de laboratório, por me fazer sentir parte importante do grupo durante esse período. Nunca irei esquecer essa experiência tão especial e enriquecedora para mim.

Aos meus colegas de laboratório em Milão, Beatrice Cairo, Vlasta Bari, Beatrice De Maria e Emanuele Vaini. Muito obrigado por todo suporte pessoal e profissional, sou muito grato por ter conhecido vocês durante essa jornada, sou grato pela nossa parceria e por tudo que vivemos. Obrigado pelas viagens, pelas festas e por me apresentarem as melhores culinárias italianas. Em especial à Beatrice Cairo, obrigado pela grande contribuição direta nesse projeto, por me confortar nos momentos de dificuldade e pela nossa amizade.

A todos os profissionais do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Sem cada um de vocês nada disso seria possível, todos foram essenciais em nossa rotina no departamento. Portanto, muito obrigado à equipe de limpeza, aos profissionais da secretaria, profissionais do nosso campus e a todos os docentes e discentes.

Aos órgãos de fomento CAPES e FAPESP, pelo suporte financeiro que viabilizou a realização desta e de inúmeras pesquisas no nosso país. Ao CNPq o qual concedeu minha primeira bolsa de iniciação científica durante a graduação, e permitiu meu primeiro contato com a ciência e pesquisa.

Aos voluntários dessa pesquisa, obrigado pela confiança e por acreditarem em nosso projeto. Muito obrigado pela disposição tempo em prol da pesquisa científica. Com certeza foi uma troca de experiência muito valiosa para nós.

E por fim, a todos aqueles que por um lapso não mencionei, mas que colaboraram direta ou indiretamente para esta pesquisa, muito obrigado!

## RESUMO

---

O treinamento muscular inspiratório (TMI) tem sido amplamente utilizado por atletas de elite e amadores como um método de treinamento complementar de exercício físico, com o objetivo de melhorar o desempenho desportivo. Contudo, ainda não há um consenso sobre os protocolos de prescrição do TMI na literatura, bem como os efeitos sobre o controle autonômico cardiovascular. Sabe-se que a modulação da respiração promove forte influência sobre o sistema cardiovascular e que o TMI pode ser um aliado para melhorar a homeostase cardiovascular com possíveis efeitos sobre a performance física. Esta tese é composta por três estudos. **Estudo 1 - Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática para determinar se o treinamento muscular inspiratório (TMI) promove mudanças nas respostas autonômicas cardiovasculares em humanos. **Métodos:** A metodologia seguiu a declaração do PRISMA para reportar estudos de revisão sistemática. As bases de dados eletrônicas MEDLINE, PEDro, SCOPUS e PubMed foram pesquisadas desde o início até 13 de Março de 2017. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio da escala PEDro. Os artigos foram incluídos se: (1) o objetivo primário estivesse relacionado aos efeitos do TMI no sistema nervoso autônomo cardiovascular e (2) ensaios clínicos randomizados e estudos quase experimentais. Os critérios de exclusão foram revisões, comunicações curtas, cartas, estudos de caso, diretrizes, teses, dissertações, estudos qualitativos, resumos de conferências científicas, estudos em animais, artigos em outros idiomas e artigos sobre outras técnicas respiratórias associadas. Os resultados avaliados foram as medidas de controle autonômico cardiovascular, representado pelos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e variabilidade da pressão arterial (VPA). **Resultados:** A busca identificou 729 citações e um total de 6 estudos foram incluídos. Os resultados mostraram que o TMI realizado em baixas intensidades pode promover cronicamente aumento da modulação parassimpática e/ou redução da modulação simpática cardíaca em pacientes com diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica e refluxo gastroesofágico, quando avaliados pela análise espectral da VFC. No entanto, não houve estudo que avaliasse os efeitos do TMI sobre o controle autonômico vascular avaliado pela VPA. **Conclusões:** O TMI pode promover benefícios para o controle autonômico cardíaco, porém a heterogeneidade das populações associada a diferentes protocolos, o pequeno número de estudos relatados na literatura e a falta de ensaios clínicos randomizados tornam inconclusivos os efeitos do TMI no controle autonômico cardiovascular. **Estudo 2 - Objetivo:** Avaliar os efeitos crônicos de diferentes intensidades de TMI sobre o controle cardiovascular de ciclistas amadores. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal, randomizado, controlado e cego realizado em 30 ciclistas recreacionais do sexo masculino submetidos a 11 semanas de TMI. Os participantes foram alocados aleatoriamente em um grupo com treinamento simulado (SHAM, intensidade leve, n=9), grupo treinado com 60% da pressão inspiratória máxima (MIP60, intensidade moderada, n=10) e grupo treinado com pressão inspiratória crítica (CIP, intensidade alta, n=11). O eletrocardiograma (ECG), pressão arterial de pulso e movimentos respiratórios foram registrados antes (PRÉ) e após (PÓS) o TMI, em repouso em decúbito dorsal (REP) e durante a posição ortostática ativa (ORTO). Das séries do período cardíaco (PC) e pressão arterial sistólica (PAS), batimento a batimento, foram calculados marcadores de domínio de tempo, índices de domínio de frequência nas bandas de baixa frequência (BF, 0,04–0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15–0,4 Hz), um índice de complexidade baseado em entropia (IC) e marcadores barorreflexos estimados a partir de sequências PC-PAS espontâneas. **Resultados:** Em comparação com SHAM, o efeito positivo do MIP60 sobre o PC levou ao aumento da potência AF durante REP (PRÉ:

521,2 ± 447,5 ms<sup>2</sup>; PÓS: 1,161 ± 878,9 ms<sup>2</sup>) e aumento do IC durante STAND (PRÉ: 0,82 ± 0,18; PÓS : 0,97 ± 0,13). Por outro lado, o efeito negativo da CIP assumiu a forma de diminuição da média do PC durante ORTO (PRÉ: 791 ± 71 ms; PÓS: 737 ± 95 ms). Nenhum efeito do TMI foi visível sobre os marcadores da PAS e barorreflexo. **Conclusões:** Esses achados sugerem que o TMI de intensidade moderada pode ser benéfico quando o objetivo é limitar a hiperatividade simpática cardíaca no REP e/ou em resposta ao ORTO. **Estudo 3 – Objetivo:** Avaliar os efeitos do TMI sobre o acoplamento cardiorrespiratório em ciclistas amadores. **Métodos:** Trinta jovens ciclistas saudáveis do sexo masculino foram submetidos a um TMI-SHAM (n = 9), TMI-MIP60 (n = 10) e TMI-CIP (n = 11). ECG, pressão arterial não invasiva e movimento respiratório torácico (MR) foram coletados PRÉ e PÓS o treinamento em REP e ORTO. As séries batimento a batimento do PC e da PAS foram analisados com o sinal MR por meio de uma abordagem não causal tradicional, como função de coerência quadrada, e por meio de uma entropia de transferência (ET) baseada em modelo causal. O acoplamento cardiorrespiratório foi quantificado por meio da coerência quadrada de PC-MR na frequência respiratória ( $K^2_{PC-MR}$ ), a ET não condicionada de MR para PC ( $ET_{MR \rightarrow PC}$ ) e a ET do MR para PC condicionado pela PAS ( $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ ). **Resultados:** Na condição PRÉ, descobrimos que o ORTO levou a uma diminuição da  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ . Após o treinamento de SHAM e CIP, essa tendência foi confirmada, enquanto o MIP60 a inverteu, potencializando o acoplamento cardiorrespiratório. Esse comportamento foi observado sem modificação na PAS média e com respostas usuais do controle barorreflexo e da média do PC durante ORTO. A  $ET_{MR \rightarrow PC}$  e  $K^2_{PC-MR}$  não foram capazes de detectar o aumento da força de acoplamento cardiorrespiratório pós TMI durante ORTO, sugerindo que o condicionamento da PAS é importante para a avaliação de interações cardiorrespiratórias. **Conclusões:** Uma vez que a resposta usual da média do PC, média da PAS e sensibilidade barorreflexa ao estressor postural foram observadas após o treinamento MIP60, concluímos que o aumento do acoplamento cardiorrespiratório durante ORTO no grupo MIP60 pode ser o efeito genuíno de alguns rearranjos no nível de rede respiratória central e suas interações com o impulso simpático e a atividade vagal. **Conclusões gerais:** De acordo com os achados dessa tese, concluímos que o TMI quando realizado em intensidade moderada, é capaz de promover um aumento da modulação parassimpática cardíaca de repouso, bem como, promover uma maior força de acoplamento cardiorrespiratório para lidar com o desafio postural, necessitando menor contribuição do controle autonômico cardiovascular para lidar com o estresse ortostático. Além disso, essa resposta pode ser benéfica para atletas, considerando a constante exposição à estresses fisiológicos para garantir a demanda cardiovascular durante o desporto.

**Palavras-chave:** exercícios respiratórios. sistema nervoso autonômico. medicina esportiva. barorreflexo.

## ABSTRACT

---

Recently, inspiratory muscle training (IMT) has been widely used by professionals and amateurs' athletes as a complementary exercise training method, with the aim of improving sports performance. However, there is still no consensus on the IMT prescription protocols in the literature, as well as the effects on cardiovascular autonomic control. It is known that the modulation of breathing has a strong influence on the cardiovascular system and that IMT can be an ally to improve cardiovascular homeostasis with possible effects on physical performance. **Study 1 – Aims:** To carry out a systematic review to determine if IMT promotes changes in cardiovascular autonomic responses in humans. **Methods:** The methodology followed the PRISMA statement for reporting systematic review analysis. MEDLINE, PEDro, SCOPUS and PubMed electronic databases were searched from the inception to March 2017. The quality assessment was performed using a PEDro scale. The articles were included if: (1) primary objective was related to the effects of IMT on the cardiovascular autonomic nervous system, and (2) randomized clinical trials and quasi-experimental studies. Exclusion criteria were reviews, short communications, letters, case studies, guidelines, theses, dissertations, qualitative studies, scientific conference abstracts, studies on animals, non-English language articles and articles addressing other breathing techniques. Outcomes evaluated were measures of cardiovascular autonomic control, represented by heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) indexes. **Results:** The search identified 729 citations and a total of 6 studies were included. The results demonstrated that IMT performed at low intensities can chronically promote an increase in the parasympathetic modulation and/or reduction of sympathetic cardiac modulation in patients with diabetes, hypertension, chronic heart failure and gastroesophageal reflux, when assessed by HRV spectral analysis. However, there was no study which evaluated the effects of IMT on cardiovascular autonomic control assessed by BPV. **Conclusion:** IMT can promote benefits for cardiac autonomic control, however the heterogeneity of populations associated with different protocols, few studies reported in the literature and the lack of randomized controlled trials make the effects of IMT on cardiovascular autonomic control inconclusive. **Study 2 – Aims:** To evaluate the chronic effects of different IMT intensities on cardiovascular control in amateur cyclists. **Methods:** A longitudinal, randomized, controlled blind study was performed on 30 recreational male cyclists undergoing IMT for 11 wk. Participants were randomly allocated into sham-trained group (SHAM, n = 9), trained group at 60% of the maximal inspiratory pressure (MIP60, n = 10), and trained group at critical inspiratory pressure (CIP, n = 11). Electrocardiogram (ECG), finger arterial pressure, and respiratory movements were recorded before (PRE) and after (POST) training at rest in supine position (REST) and during active standing (STAND). From the beat-to-beat series of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP), we computed time domain markers, frequency domain indexes in the low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) bands, an entropy-based complexity index (CI), and baroreflex markers estimated from spontaneous HP-SAP sequences. **Results:** Compared with SHAM, the positive effect of MIP60 over the HP series led to the HF power increase during REST (PRE:  $521.2 \pm 447.5 \text{ ms}^2$ ; POST:  $1,161 \pm 878.9 \text{ ms}^2$ ) and the CI rise during STAND (PRE:  $0.82 \pm 0.18$ ; POST:  $0.97 \pm 0.13$ ). Conversely, the negative effect of CIP took the form of the decreased HP mean during STAND (PRE:  $791 \pm 71 \text{ ms}$ ; POST:  $737 \pm 95 \text{ ms}$ ). No effect of IMT was visible over SAP and baroreflex markers. **Conclusion:** These findings suggest that moderate-intensity IMT might be beneficial when the goal is to limit cardiac sympathetic hyperactivity at

REST and/or in response to STAND. **Study 3 – Aims:** To evaluate the effect of IMT on cardiorespiratory coupling in amateur cyclists. **Methods:** Thirty male young healthy cyclists underwent a sham IMT-SHAM (n = 9), an IMT-MIP60 (n = 10) and IMT-CIP (n = 11). The ECG, non-invasive arterial pressure, and thoracic respiratory movement (RM) were PRE and POST at REST and during STAND. The beat-to-beat series of HP and SAP were analyzed with the RM signal via a traditional non-causal approach, such as squared coherence function, and via a causal model-based transfer entropy (TE) approach. Cardiorespiratory coupling was quantified via the HP-RM squared coherence at the respiratory rate ( $K^2_{HP-RM}$ ), the unconditioned TE from RM to HP ( $TE_{RM \rightarrow HP}$ ) and the TE from RM to HP conditioned on SAP ( $TE_{RM \rightarrow HP|SAP}$ ). **Results:** In PRE condition we found that STAND led to a decrease of  $TE_{RM \rightarrow HP|SAP}$ . After SHAM and CIP training this tendency was confirmed, while MIP60 inverted it by empowering cardiorespiratory coupling. This behavior was observed in presence of unvaried SAP mean and with usual responses of the baroreflex control and HP mean to STAND.  $TE_{RM \rightarrow HP}$  and  $K^2_{HP-RM}$  were not able to detect the post-training increase of cardiorespiratory coupling strength during STAND, thus suggesting that conditioning out SAP is important for the assessment of cardiorespiratory interactions. **Conclusion:** Since the usual response of HP mean, SAP mean and baroreflex sensitivity to postural stressor were observed after MIP60 training, we conclude that the post-training increase of cardiorespiratory coupling during STAND in MIP60 group might be the genuine effect of some rearrangements at the level of central respiratory network and its interactions with sympathetic drive and vagal activity. **General conclusions:** According to this thesis, we conclude that the IMT, when performed at moderate intensity, is able to promote an increase in cardiac parasympathetic modulation at rest, as well as promoting a greater cardiorespiratory coupling to cope with the postural challenge, requiring lower cardiovascular autonomic to deal with orthostatic stress. This response may be beneficial for athletes, considering the constant exposure to physiological stresses to guarantee cardiovascular demand during sport.

**Keywords:** breathing exercises. autonomic nervous system. sports medicine. baroreflex.

# LISTA DE FIGURAS

---

## ESTUDO 1

**Figura 1.** Fluxograma das estratégias de buscas e seleção dos artigos

## ESTUDO 2

**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

**Figura 2.** Linha temporal dos protocolos experimentais

**Figura 3.** Ilustração de uma sessão de treinamento muscular inspiratório.

**Figura 4.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $\mu_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c).

**Figura 5.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $\sigma^2_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c)

**Figura 6.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram o  $AF_{APC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c)

**Figura 7.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $BF_{APC}/AF_{APC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c).

**Figura 8.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $CI_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c).

**Figura 9.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram FR antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição



experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c).

### ESTUDO 3

**Figura 1.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram SBR (A-C) e SEQ% (D-F) antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento como uma função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) em os três grupos considerados, ou seja, SHAM (A,D), MIP60 (B,E) e CIP (C,F).

**Figura 2.** Os gráficos de linha mostram as séries de PC (a, b), MR (c, d) e PAS (e, f). As séries são gravadas a partir de um sujeito SHAM em REP (a, c, e) e durante ORTO (b, d, f). As funções  $K^2_{PC-PAS}$  calculadas nas séries PC e MR em REP e durante ORTO são mostradas em (g) e (h).

**Figura 3.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $K^2_{PC-MR}(FR)$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c).

**Figura 4.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $ET_{MR \rightarrow PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento como uma função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (A), MIP60 (B) e CIP (C).

**Figura 5.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (A), MIP60 (B) e CIP (C).

# LISTA DE TABELAS

---

## ESTUDO 1

**Tabela 1.** Características dos participantes e grupos.

**Tabela 2.** Características das intervenções

**Tabela 3.** Medidas, resultados sobre o controle autonômico cardíaco e escala PEDro.

## ESTUDO 2

**Tabela 1.** Características clínicas na linha de base dos grupos SHAM, MIP60 e CIP.

**Tabela 2.** Marcadores da PAS e índices do controle barorreflexo cardíaco nos grupos SHAM, MIP60 e CIP.

**Tabela 3.** Variações PÓS-PRE dos marcadores de variabilidade cardiovascular nos grupos SHAM, MIP60 e CIP

## ESTUDO 3

**Tabela 1.** Marcadores PC e PAS no domínio do tempo e FR durante os treinamentos SHAM, MIP60 e CIP.

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

$\bar{XRR}$  - Média dos iRR

abs – Valores absolutos

ACR – Acoplamento cardiorrespiratório

AF – Alta frequência

AHA - American Heart Association

ASR - Arritmia sinusal respiratória

BF - Baixa frequência

CIP - Grupo de alta intensidade de TMI baseada na pressão inspiratória crítica

DM - Diabetes mellitus

DRGE - Doença de refluxo gastroesofágico

EC - Entropia condicional

ECG - Eletrocardiograma

ET – Entropia de transferência

$ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  - A ET do MR para PC condicionado pela PAS

FACR - Força do ACR

FMR - Força muscular respiratória

FR - Frequência respiratória

GAIT - Grupo alta intensidade de treinamento

GBIT - Grupo de baixa intensidade de treinamento.

H - Homem

IC - Índice de complexidade

ICC - Insuficiência cardíaca crônica

iRR - Intervalos RR

$K^2_{PC-MR(FR)}$  - Função de coerência quadrada na banda de alta frequência

M - Mulher

MIP60 - Grupo de intensidade moderada de TMI fixada em 60% da  $PI_{MÁX}$

MR - Movimento respiratório

NR - Não relatado

nu - Unidades normalizadas

ORTO - Ortostatismo

PAS - Pressão arterial sistólica

PC - Período cardíaco

$PE_{MÁX}$  - Pressão expiratória máxima

$PI_{MÁX}$  - Pressão inspiratória máxima

PNN50 - Porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos adjacentes normais > 50 ms

rMSSD - Raiz quadrada das diferenças médias entre os iRR elevado ao quadrado consecutivo

RMSM - Raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças individuais em relação ao valor médio dividido pelo número de iRR no tempo de registro

PÓS - Após o treinamento

PRÉ - Antes do treinamento

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

$PTh_{MÁX}$  - Máxima pressão inspiratória sustentada por pelo menos 1 minuto

REP - Repouso

RM<sub>I</sub> - Resistência muscular inspiratória incremental

SBR – Sensibilidade barorreflexa

SDNN - Desvio padrão dos iRR

SEQ% - Porcentagem de padrões PC-PAS de origem barorreflexa

SHAM – Grupo de TMI realizado em uma intensidade limitada à 6 cmH<sub>2</sub>O

SNA - Sistema nervoso autonômico

$SPI_{MÁX}$  - Pressão inspiratória máxima sustentada

StArt - State of the Art through Systematic Review

TECP - Teste de exercício cardiopulmonar

TMI - Treinamento muscular inspiratório

VFC - Variabilidade da frequência cardíaca

VO<sub>2</sub><sub>pico</sub> - Consumo de oxigênio pico

VPA - Variabilidade da pressão arterial

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

VPC - Variabilidade do período cardíaco

$\Delta$  - Variação PÓS-PRÉ

$\mu_{PAS}$  - Média da PAS

$\mu_{PC}$  - Média do PC

$\sigma^2_{PAS}$  - Variância da PAS

$\sigma^2_{PC}$  - Variância do PC

# SUMÁRIO

---

<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	25
REFERÊNCIAS.....	30
<b>ESTUDO 1</b> .....	34
1 INTRODUÇÃO.....	34
2 MÉTODOS.....	36
2.1 Fontes de dados e estratégia de busca.....	36
2.2 Critérios de elegibilidade e exclusão.....	36
2.3 Seleção dos estudos.....	36
2.4 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica.....	37
3 RESULTADOS.....	38
3.1 Características dos participantes e grupos.....	39
3.2 Características das intervenções.....	40
3.3 Medidas e resultados sobre o controle autônomo cardiovascular.....	41
3.4 Avaliação da qualidade metodológica.....	42
4 DISCUSSÃO.....	43
5 CONCLUSÃO.....	45
6 REFERÊNCIAS.....	46
<b>ESTUDO 2 – Com inclusão de ilustrações</b> .....	50
1 INTRODUÇÃO.....	50
2 MÉTODOS.....	52
2.1 Desenho do estudo e procedimentos éticos.....	52
2.2 Critérios de elegibilidade, de exclusão e avaliação do tamanho amostral.....	52
2.3 Formação dos grupos SHAM, MIP e CIP.....	53
2.4 Procedimento e protocolo experimental.....	54
2.5 Caracterização da população.....	55
2.6 Diferentes tipos de TMI.....	56
2.7 Aquisição de sinais e extração de séries de variabilidade batimento a batimento.....	57
2.8 Índices no domínio do tempo e frequência.....	58
2.9 Análise de complexidade.....	58
2.1.1 Avaliação barorreflexa cardíaca.....	59
2.1.2 Análise estatística.....	60
3 RESULTADOS.....	60
3.1 Características clínicas na linha de base e efeitos do TMI.....	60

3.2 Marcadores de variabilidade do PC no domínio do tempo .....	62
3.3 Marcadores de variabilidade do PC no domínio da frequência .....	63
3.4 Marcadores de complexidade de variabilidade do PC .....	64
3.5 Análise da variabilidade da PAS e barorreflexo cardíaco .....	66
3.6 Variações PÓS-PRÉ dos marcadores de variabilidade cardiovascular .....	66
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
4.1 Controle autonômico cardíaco em atletas .....	68
4.2 Efeitos do treinamento SHAM nos marcadores de variabilidade cardiovascular .....	69
4.3 Efeitos do treinamento MIP60 nos marcadores de variabilidade cardiovascular .....	69
4.4 Efeitos do treinamento CIP nos marcadores de variabilidade cardiovascular.....	72
4.5 Limitações do estudo e desdobramentos futuros .....	73
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>74</b>
<b>ESTUDO 3 .....</b>	<b>80</b>
1 INTRODUÇÃO .....	80
2 MÉTODOS .....	82
2.1 Caracterização da população.....	82
2.2 Protocolo de TMI .....	83
2.3 Protocolo experimental e aquisição de dados .....	84
2.4 Extração de séries de variabilidade batimento a batimento .....	84
2.5 Análise de coerência ao quadrado .....	85
2.6 ET baseado em modelo condicional e incondicional .....	85
2.7 Avaliação do barorreflexo cardíaco .....	87
2.8 Análise estatística .....	87
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>88</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>93</b>
4.1 Sobre a necessidade de uma abordagem causal condicionando a variabilidade do SAP para avaliação da FACR.....	93
4.2 Efeito do desafio ortostático na FACR na condição PRÉ.....	95
4.3 Efeito do desafio ortostático sobre a FACR na condição PÓS.....	96
4.4 Limitações do estudo e desenvolvimentos futuros .....	97
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>98</b>
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>99</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS .....</b>	<b>105</b>
<b>ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2016-2020).....</b>	<b>106</b>
Artigos completos publicados ou aceitos para publicação em periódicos.....	106

<i>Manuscritos submetidos (em revisão)</i> .....	107
<i>Resumos publicados em anais de congressos</i> .....	108
<i>Capítulos de livro publicados</i> .....	109
<i>Revisor de periódico</i> .....	109
<i>Formação complementar</i> .....	109
<b>ANEXO A: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 1</b> .....	110
<b>ANEXO B: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 2</b> .....	111
<b>ANEXO C: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 3</b> .....	112
<b>ANEXO D: COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	113



## CONTEXTUALIZAÇÃO

---

O estudo não-invasivo do sistema nervoso autonômico (SNA) cardiovascular tem sido cada vez mais realizado em diversas áreas do conhecimento, a fim de explorar a modulação autonômica simpática e parassimpática cardíaca, bem como, extrapolar os possíveis mecanismos envolvidos nas respostas eferentes das vias do SNA (CAMM et al., 1996). Um dos métodos não-invasivos mais conhecidos na literatura é a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual corresponde ao estudo das modificações da distância temporal dos intervalos R-R (iRR) do eletrocardiograma (ECG), também denominado por alguns autores como período cardíaco (PC), o qual por meio de algoritmos matemáticos lineares e não-lineares, permitem quantificar a influência das vias simpática e parassimpática do SNA sobre o nódulo sinusal (CAMM et al., 1996). Os métodos lineares levam em conta a reciprocidade das vias do SNA e podem ser divididos em análises no domínio do tempo e da frequência, sendo essa última também conhecida como análise espectral. Enquanto os métodos não-lineares consideram a natureza dinâmica complexa dos sistemas humanos, onde os comportamentos biológicos são extremamente sensíveis às condições iniciais e dificilmente se repetem, contudo, são determinísticos (VANDERLEI et al., 2009).

A relevância clínica dessa medida, relacionada a doenças cardiovasculares, foi inicialmente descrita na década de 1980, em um estudo de BIGGER et al. (1988), quando se observou que a VFC de repouso reduzida indicou ser um forte e independente preditor de mortalidade após infarto agudo do miocárdio (BIGGER et al, 1988; MALIK et al., 1989). Ressalta-se que, AKSELROD et al. (1981) realizou um estudo pioneiro à partir da análise espectral das flutuações da frequência cardíaca e mostrou a significância fisiológica dos componentes obtidos. Assim, três principais componentes espectrais são distinguidos em um espectro calculado a partir de gravações de curto prazo, sendo eles: componentes de muito baixa frequência (MBF, de 0,003 a 0,04 Hz), baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (AF, de 0,15 a 0,5 Hz). Os índices de MBF, BF e AF são geralmente representados em valores absolutos de potência ( $\text{ms}^2$ ), contudo as bandas de BF e AF podem ser quantificadas em unidades normalizadas (nu), os quais representam o valor relativo de cada componente de potência em proporção da potência total menos o componente MBF (AKSELROD et al., 1981). Uma vez que a MB está relacionada a modificações hormonais de longo prazo, sendo assim, esse índice pode ser

enviesado quando avaliado a curto prazo (CAMM et al., 1996). Dessa forma, a normalização das bandas de BF e AF representa o comportamento controlado e equilibrado dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo, respectivamente (AKSELROD et al., 1981; CAMM et al., 1996). Desde então, a utilização da VFC tem sido amplamente explorada não só em condições clínicas patológicas, mas também em condições fisiológicas. Na área desportiva, as informações derivadas da VFC permitem guiar a prescrição de treinamento, prever o desempenho atlético, monitorar o status de treinamento, bem como, prevenir *overtraining* (BAUMERT et al., 2006).

Contudo, alguns determinantes da VFC devem ser considerados para melhor interpretação dessa medida, bem como, para evitar conclusões errôneas, excessivas ou extrapolações infundadas sobre os resultados. Sabe-se que as vias simpática e parassimpática são as vias eferentes extrínsecas, as quais respondem de acordo com constantes oscilações aferentes que partem de uma rede neural multinível (LA ROVERE; PORTA; SCHWARTZ, 2020). Informações sensoriais que partem do coração, vasos sanguíneos e outros órgãos são processados em diferentes níveis dentro de uma rede neural, com um primeiro nível de integração representado pelo sistema nervoso cardíaco intrínseco localizado nos gânglios cardíacos dentro do coração (RANDALL et al., 2003; STEIN et al., 2002). Além disso, a responsividade dos reflexos barorreceptores, quimiorreceptores, mecanorreceptores, modificações do drive respiratório e alterações intrínsecas cardíacas, irão impactar diretamente na informação aferente sensorial e modular a resposta simpática e parassimpática extrínseca (LA ROVERE; PORTA; SCHWARTZ, 2020). Dessa forma, diversos métodos de avaliação da modulação autonômica cardiovascular têm sido explorados não só durante as oscilações espontâneas da VFC de repouso, mas também a investigação sobre a variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) em resposta a um estímulo, como por exemplo, durante a manobra postural ativa, permitindo inferir de forma complementar a habilidade do SNA e seus subsistemas em se adaptar frente a um estímulo estressor (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008).

No campo desportivo, o estudo do controle cardiovascular é ainda mais complexo devido a presença de padrões não-lineares sobre as séries temporais cardiovasculares (*i.e.*, iRR e PAS). Estudos reportam que o treinamento físico aeróbico realizado em diferentes intensidades é capaz de promover um aumento da modulação parassimpática cardíaca de repouso, bem como, redução da modulação simpática (ABREU et al., 2019; FAZAN et

al., 2018; SOTIRIOU et al., 2013) podendo contribuir para a bradicardia de repouso, que é um marco deste tipo de treinamento. Entretanto, os mecanismos fisiológicos envolvidos nessas adaptações autonômicas não são totalmente esclarecidos (MARTINELLI et al., 2005). Enquanto alguns autores sugerem que as dinâmicas cardiovasculares em homens submetidos a treinamento físico (ativos ou atletas), as alterações estão mais relacionadas a mudanças cardíacas intrínsecas do nó sinusal (CATAI et al., 2002; KATONA et al., 1982; MARTINELLI et al., 2005), outros sugerem que as alterações sobre o SNA são decorrentes de uma melhor regulação da SBR (AZEVEDO et al., 2016). Além disso, ação dos centros respiratórios modulando a atividade e capacidade de resposta dos motoneurônios vagais podem também contribuir para uma maior complexidade dos sinais, uma vez que a respiração é um forte modulador do SNA.

Durante os ciclos respiratórios ocorrem variações sincronizadas dos iRR de acordo com as fases inspiratória e expiratória, sendo que durante a inspiração ocorre um encurtamento dos iRR, enquanto na expiração há um prolongamento dos iRR. Esse fenômeno fisiológico é conhecido como arritmia sinusal respiratória (ASR), o qual descreve a modulação da atividade e responsividade do motoneurônio cardíaco vagal imposto pelos centros respiratórios (ECKBERG, 2003). Frequentemente esse fenômeno é explicado pela SBR, que responde de acordo com as alterações de retorno venoso e oscilações da pressão arterial durante os ciclos respiratórios. Contudo, os potenciais mediadores desse fenômeno que levam ao aumento da ASR em atletas, podem ir além da regulação barorreflexa, como as alterações no drive respiratório central, modificações cardíaca intrínsecas do nó sinusal e alterações morfológicas cardíacas, que levam ao estiramento do átrio direito, decorrentes do desporto (AZEVEDO et al., 2016; ECKBERG, 2009). Sendo assim, as metodologias de análises não-lineares do controle autonômico, podem ser complementares quando a dinâmica não linear está aumentada e conseqüentemente há uma maior complexidade das séries temporais biológicas, como acontece em indivíduos treinados.

O conhecimento da influência da respiração sobre o SNA tem levado a investigações de intervenções clínicas baseadas na modulação dos padrões respiratório, com objetivo de reduzir a frequência cardíaca e pressão arterial. Sabe-se que as modificações na relação do tempo inspiratório e expiratório, oscilações do volume corrente e da frequência respiratória, podem modular diretamente o SNA com o objetivo de promover uma maior modulação parassimpática e redução da modulação simpática, de forma aguda e crônica (PINHEIRO et al., 2007).

Dentre as possíveis intervenções, o treinamento muscular inspiratório (TMI) tem sido considerado uma importante ferramenta terapêutica utilizada para reduzir a sensação de dispnéia, fadiga muscular periférica, melhorar a força muscular respiratória, capacidade funcional e qualidade de vida, de indivíduos saudáveis e com doenças cardiorrespiratórias (ABREU et al., 2019; CHARUSUSIN et al., 2013; FERREIRA et al., 2013; PLENTZ et al., 2012). Nas últimas décadas têm sido realizadas investigações voltadas a prática desportiva profissional e amadora, aplicando o TMI como um método complementar para melhorar o desempenho no desporto (HAJGHANBARI et al., 2013; ILLI et al., 2012; KARSTEN et al., 2018; VERGES et al., 2007). O TMI consiste na utilização de um incentivador inspiratório para imposição de uma resistência respiratória na fase inicial da inspiração, e é suavizada gradualmente conforme os pulmões vão se inflando. Esse efeito é característico de incentivadores inspiratórios de carga linear, como o *POWERbreathe*<sup>®</sup>, que gera resistência por meio de um sistema de válvula eletrônica, gerando uma estabilização de carga ao longo da respiração, proporcionando sensação de conforto ao paciente atleta. Para a realização do treinamento, orienta-se que o indivíduo permaneça sentado, segurando o dispositivo evitando cobrir a entrada de ar. Depois de posicionado, o indivíduo deve inspirar o mais forte, rápido e profundamente que conseguir, para vencer a resistência da válvula. Enquanto, a fase expiratória é realizada de forma lenta e passiva pela boca, fazendo com que os músculos do tórax e ombros se relaxem. Durante o treinamento é recomendado o uso de um clipe nasal para a realização dos ciclos respiratórios sejam apenas pela boca (POWERBREATHE IRONMAN, 2011).

Sabe-se que o TMI pode atenuar o metaborreflexo muscular inspiratório, fenômeno desencadeado pelo acúmulo de metabólitos na musculatura respiratória que estimula a hiperativação simpática periférica durante o exercício físico (HAJGHANBARI et al., 2013; SHEEL et al., 2001). O redirecionamento de fluxo sanguíneo da musculatura periférica, para a musculatura respiratória durante a atividade física leva a redução da perfusão de oxigênio no músculo envolvido com tal atividade, limitando sua habilidade de realizar trabalho e consequente interrupção do exercício físico (DEMPSEY et al., 2006; HAJGHANBARI et al., 2013; ROMER; POLKEY, 2008; SHEEL, 2002a).

Em relação aos mecanismos fisiológicos pelo qual o TMI melhora o controle autonômico cardíaco, ainda existe discussão e conflito na literatura, já que as respostas do SNA dependem de interações complexas com outros sistemas, como por exemplo, do sistema respiratório e que podem interferir nos índices autonômicos mensurados. Isso nos motivou a realizar o primeiro estudo desta tese intitulado: “*Efeitos do treinamento*

*muscular inspiratório sobre o controle autonômico cardiovascular: uma revisão sistemática*” (ANEXO A), publicado no periódico *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* e que teve como objetivo principal revisar os efeitos do TMI sobre as respostas autonômicas cardiovasculares avaliados de forma indireta em seres humanos, e que foi essencial para guiar os estudos futuros sobre o tópico.

Ainda, um dos fatores determinantes para aperfeiçoar os efeitos do TMI sobre o controle autonômico é a intensidade de treinamento aplicado. Sabe-se que a resistência inspiratória aplicada agudamente nas vias aéreas exerce influência sobre as respostas hemodinâmicas, musculares e autonômicas (ARCHIZA et al. 2013). Já, de forma crônica, alguns autores identificaram efeitos superiores na redução da modulação simpática cardíaca após TMI com resistências leves, quando comparado ao grupo TMI sham (treinamento sem carga) (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015). Assim, o TMI realizado em baixas intensidades, ou seja, 30% da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MÁX}$ ), tem sido investigado com o objetivo de melhorar a regulação autonômica cardíaca em condições patológicas (FERREIRA et al., 2013).

Por outro lado, intensidades moderadas de TMI (50 a 60% da  $PI_{MÁX}$ ) têm mostrado respostas positivas quanto ao aumento do desempenho esportivo de atletas de resistência (KARSTEN et al., 2015). No entanto, ainda não havia um consenso sobre o protocolo de prescrição ideal de treinamento para essa população (HAJGHANBARI et al., 2013; KARSTEN et al., 2018), ou seja, será que os efeitos do TMI de diferentes intensidades sobre a atenuação do metaborreflexo, poderiam afetar a regulação cardiovascular central e impactar no desempenho esportivo, ou seja, “*qual seria a melhor intensidade de TMI que deveria ser aplicada em desportistas saudáveis para obtenção de ganhos relacionados ao controle autonômico cardiovascular?*”. Essa questão nos motivou a realizar o segundo estudo dessa tese intitulado: “*Efeitos da intensidade do treinamento muscular inspiratório sobre o controle cardiovascular em ciclistas amadores*” (ANEXO B), publicado no periódico *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* e que teve como objetivo principal comparar os efeitos de 11 semanas de TMI aplicado em diferentes intensidades (leve, moderada e alta), sobre o controle autonômico cardiovascular de ciclistas amadores em repouso na posição supina (REP) e após a manobra postural ativa em ortostatismo (ORTO). Nesse estudo incluímos análise de complexidade da VFC (CATAI et al., 2014; CYSARZ et al., 2013; PORTA et al., 2007), uma vez que estudos prévios que avaliaram a influência do TMI sobre a VFC utilizaram metodologias de análises lineares, como por

exemplo, análises no domínio do tempo e da frequência (FERREIRA et al., 2013; RODRIGUES et al., 2013; SILVA; MOSTARDA; LOPES, 2013).

Considerando os achados do 2º. Artigo, observamos que ainda não estavam esclarecidos os mecanismos fisiológicos pelos quais o aumento da banda de AF ocorreu pós TMI-MIP60, sendo que uma das hipóteses associadas a melhor regulação da SBR não foi confirmada, pois os índices relativos a SBR e VPA permaneceram inalterados pós treinamento. Fato que nos levou ao questionamento “*será que o TMI modificaria o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) avaliado por meio de interações entre período cardíaco e respiração, o que justificaria as respostas do controle autonômico pós treino*”? Isso nos levou a realizar o 3º. Estudo dessa tese intitulado: “*Uma abordagem de entropia de transferência para a avaliação do impacto do treinamento muscular inspiratório sobre o acoplamento cardiorrespiratório de ciclistas amadores*” (ANEXO C), publicado no periódico *Frontiers in Physiology* e que teve como objetivo avaliar os efeitos do TMI aplicado em diferentes intensidades sobre a força de acoplamento cardiorrespiratório em repouso (REP) e após mudança postural ativa (ORTO).

Portanto, essa tese é composta de 3 estudos que estão apresentados nas próximas sessões no formato de manuscrito, escritos na língua portuguesa e com inclusão de ilustrações.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, R. M. DE et al. Can high-intensity interval training change cardiac autonomic control? A systematic review. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 4, p. 279–289, ago. 2019.
- AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science (New York, N.Y.)**, v. 213, n. 4504, p. 220–222, 10 jul. 1981.
- AZEVEDO, L. F. et al. Predominance of Intrinsic Mechanism of Resting Heart Rate Control and Preserved Baroreflex Sensitivity in Professional Cyclists after Competitive Training. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, 26 jan. 2016.
- BAUMERT, M. et al. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. **Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine**, v. 16, n. 5, p. 412–417, set. 2006.
- BIGGER, J. T. et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 61, n. 4, p. 208–215, 1 fev. 1988.

CAMM, A. J. et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **CIRCULATION**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996.

CATAI, A. M. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 6, p. 741–752, jun. 2002.

CATAI, A. M. et al. Effect of the postural challenge on the dependence of the cardiovascular control complexity on age. **Entropy**, v. 16, n. 12, p. 6686–6704, 2014.

CHARUSUSIN, N. et al. Inspiratory muscle training protocol for patients with chronic obstructive pulmonary disease (IMTCO study): a multicentre randomised controlled trial. **BMJ open**, v. 3, n. 8, 5 ago. 2013.

CYSARZ, D. et al. Quantifying heart rate dynamics using different approaches of symbolic dynamics. **The European Physical Journal Special Topics**, v. 222, n. 2, p. 487–500, 1 jun. 2013

DEMPSEY, J. A. et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 151, n. 2–3, p. 242–250, 28 abr. 2006.

ECKBERG, D. L. The human respiratory gate. **The Journal of Physiology**, v. 548, n. Pt 2, p. 339–352, 15 abr. 2003.

ECKBERG, D. L. Point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 106, n. 5, p. 1740–1742; discussion 1744, maio 2009.

FAZAN, F. S. et al. Changes in the Complexity of Heart Rate Variability with Exercise Training Measured by Multiscale Entropy-Based Measurements. **Entropy**, v. 20, n. 1, p. 47, jan. 2018.

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 61–67, 5 jun. 2013.

HAIJGHANBARI, B. et al. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1643–1663, jun. 2013.

KARSTEN, M. et al. The effects of inspiratory muscle training with linear workload devices on the sports performance and cardiopulmonary function of athletes: A systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine**, v. 34, p. 92–104, nov. 2018.

KATONA, P. G. et al. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology**, v. 52, n. 6, p. 1652–1657, jun. 1982.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.

LA ROVERE, M. T.; PORTA, A.; SCHWARTZ, P. J. Autonomic Control of the Heart and Its Clinical Impact. A Personal Perspective. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 12 jun. 2020.

MALIK, M. et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. **European Heart Journal**, v. 10, n. 12, p. 1060–1074, dez. 1989.

MARTINELLI, F. S. et al. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 38, n. 4, p. 639–647, abr. 2005.

PINHEIRO, C. H. DA J. et al. Spontaneous respiratory modulation improves cardiovascular control in essential hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 6, p. 651–659, jun. 2007.

PLENTZ, R. D. M. et al. Treinamento muscular inspiratório em pacientes com insuficiência cardíaca: metanálise de estudos randomizados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 762–771, ago. 2012

PORTA, A. et al. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 54, n. 1, p. 94–106, jan. 2007.

POWERBREATHE IRONMAN. Manual do Usuário [internet]. Inglaterra. 2011.

RANDALL, D. C. et al. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 285, n. 5, p. R1066-R1075, 2003.

ROMER, L. M.; POLKEY, M. I. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 104, n. 3, p. 879–888, mar. 2008.

SHEEL, A. W. et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. **The Journal of Physiology**, v. 537, n. Pt 1, p. 277–289, 15 nov. 2001.

SHEEL, A. W. Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 32, n. 9, p. 567–581, 2002.



SK, I. et al. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 42, n. 8, p. 707–724, 1 ago. 2012.

SOTIRIOU, P. et al. Linear and non-linear analysis of heart rate variability in master athletes and healthy middle-aged non-athletes. **Medical Engineering & Physics**, v. 35, n. 11, p. 1676–1681, nov. 2013.

STEIN, R. et al. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. **Journal of the American College of Cardiology**, v.39, p. 1033–1038, 2002.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular: Orgao Oficial Da Sociedade Brasileira De Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, jun. 2009.

VERGES, S. et al. Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, n. 3, p. R1246-1253, mar. 2007.

## ESTUDO 1

---

### **Efeitos do Treinamento Muscular Inspiratório sobre o Controle Autônomo Cardiovascular: Uma Revisão Sistemática**

Raphael Martins de Abreu<sup>1</sup>, Patrícia Rehder-Santos<sup>1</sup>, Vinicius Minatel<sup>1</sup>, Gabriela Lopes dos Santos<sup>2</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Neurológica, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

### **1 INTRODUÇÃO**

O estudo do controle autonômico cardiovascular por meio de medidas indiretas, como a variabilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca (VPA e VFC, respectivamente) pode nos ajudar a entender a regulação cardíaca e vascular em sujeitos saudáveis e em condições patológicas. Essas medidas não invasivas são também utilizadas para verificar a eficácia de intervenções na prática clínica (MONTANO et al., 2009), e como preditores independentes de mortalidade em diferentes populações, uma vez que eles possuem ótima reprodutibilidade e viabilidade (CAMM et al., 1996; VANDERLEI et al., 2009). Diferentes modalidades de exercício físico têm sido utilizadas para melhorar e/ou restaurar o controle autonômico cardiovascular, tais como, exercício aeróbico, resistido e respiratório (CARUSO et al., 2016; FERREIRA et al., 2013; MARTINEZ et al., 2011).

De acordo com a literatura, as modalidades de exercício aeróbico e resistido realizado em baixas intensidades promovem adaptações benéficas sobre a VFC, tais como um aumento da modulação parassimpática e diminuição na modulação simpática de repouso após treinamento (CARUSO et al., 2016; MURAD et al., 2012). No contexto da reabilitação cardiovascular, essas adaptações representam efeitos cardioprotetores, pois a predominância da atividade parassimpática induz a estabilidade elétrica, enquanto a hiperatividade simpática promove sobrecarga cardíaca, aumentando o risco de eventos cardiovasculares (CARUSO et al., 2016; KLEIGER et al., 1987; MURAD et al., 2012; SANTOS-HISS et al., 2011). Por outro lado, exercícios respiratórios têm sido aplicados como um método complementar e não convencional de atividade física para promover

também benefícios para as respostas autonômicas cardiovasculares, pois alterações nos padrões respiratórios influenciam esse sistema (ECKBERG; NERHED; WALLIN, 1985). Durante as fases respiratórias, ocorrem oscilações no volume corrente, pressão intratorácica e retorno venoso, que promovem diferentes estímulos na atividade barorreflexa de acordo com o padrão respiratório do indivíduo (BERNARDI et al., 2001a; ECKBERG; ORSHAN, 1977; JONES et al., 2015; JOSEPH et al., 2005).

Embora exercícios respiratórios sem carga sejam capazes de promover alterações no controle autonômico cardiovascular, alguns estudos mostram que o treinamento muscular inspiratório (TMI) com carga gera melhores resultados na modulação autonômica cardíaca em comparação com o TMI sem cargas (grupo SHAM), mostrando que a imposição de resistência pode ser a chave para potencializar os efeitos do TMI sobre o controle autonômico (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015). Além disso, está bem definido na literatura que a realização de exercícios respiratórios associados à resistência, como o TMI, promove não apenas o fortalecimento, mas também a melhora da resistência muscular respiratória em atletas e não atletas (HAJGHANBARI et al., 2013; SALES et al., 2016), pacientes com insuficiência cardíaca crônica (BOSNAK-GUCLU et al., 2011; PLENTZ et al., 2012) e pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (CORDEIRO et al., 2016). Essa melhora da função muscular respiratória após o TMI está associada ao aumento do limiar de ativação metaborreflexo, melhorando a capacidade funcional e o desempenho físico, o que favorece uma diminuição da descarga simpática cardíaca em repouso (DALL'AGO et al., 2006; HAJGHANBARI et al., 2013; WITT et al., 2007).

Embora o fortalecimento do músculo respiratório possa estar associado a uma melhora na modulação autonômica cardíaca de repouso, o TMI somente tem sido investigado mais recentemente como uma ferramenta para melhorar esse sistema. Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar os efeitos do TMI nas respostas autonômicas cardiovasculares (VFC e VPA) em seres humanos e a melhor dose resposta para função autonômica cardiovascular. Esse entendimento fornecerá suporte para o uso dessa modalidade de treinamento em um programa de reabilitação para pacientes que possuem como características clínicas, o desequilíbrio autonômico, complementando assim as terapias convencionais. Além disso, o TMI pode ser considerado como um recurso terapêutico opcional para pacientes inaptos em realizar exercícios dinâmicos devido a limitações musculoesqueléticas, bem como, para pacientes em estágio iniciais da reabilitação cardiorrespiratória.

## 2 MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) utilizado para relatar revisões sistemáticas (LIBERATI et al., 2009). Além disso, para auxiliar e sistematizar a busca e os dados extração, uma ferramenta eletrônica padronizada, chamada *State of the Art through Systematic Review* (StArt) (FABBRI et al., 2016) foi utilizada. (Disponível em: [http://lapes.dc.ufscar.br/tools/start\\_tool](http://lapes.dc.ufscar.br/tools/start_tool)).

### 2.1 Fontes de dados e estratégia de busca

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE 1946 - *present with daily updates* (Ovid), PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), SCOPUS (Elsevier) e PubMed (*via National Library of Medicine*). As seguintes palavras-chave ou termos MeSH foram usados para o tipo de intervenção (respiratory muscle training AND inspiratory) e resultados (blood pressure OR heart rate). Além disso, a pesquisa foi limitada a humanos (população de interesse) e ao idioma inglês. Por fim, foram utilizados os limites adicionais: clinical study, clinical trial, controlled clinical trial e randomized clinical trial. A pesquisa bibliográfica foi realizada desde o início até 13 de março de 2017.

### 2.2 Critérios de elegibilidade e exclusão

Os critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos foram: (1) o objetivo principal deve estar relacionado aos efeitos do TMI sobre o sistema nervoso autônomo cardiovascular e (2) ensaios clínicos randomizados e não randomizados com e sem o grupo controle. Os critérios de exclusão foram revisões, comunicações breves, cartas, estudos de caso, diretrizes, teses, dissertações, estudos qualitativos, resumos de conferências científicas, estudos conduzidos em animais, artigos em língua não inglesa e artigos que abordam outras técnicas respiratórias (treinamento muscular expiratório, ioga, respiração controlada e meditação).

### 2.3 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes (P. Rehder-Santos e R.M. Abreu) selecionaram os estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Inicialmente, os trabalhos foram selecionados considerando o título e o resumo, e quando potencialmente elegíveis,

foram selecionados para avaliação em texto completo. Se houvesse alguma discordância entre esses revisores, um terceiro revisor independente (V. Minatel) foi consultado. Além disso, os autores foram contatados quando os artigos não estavam disponíveis. As referências dos artigos selecionados também foram verificadas, a fim de buscar outros estudos relevantes para revisão.

#### *2.4 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica*

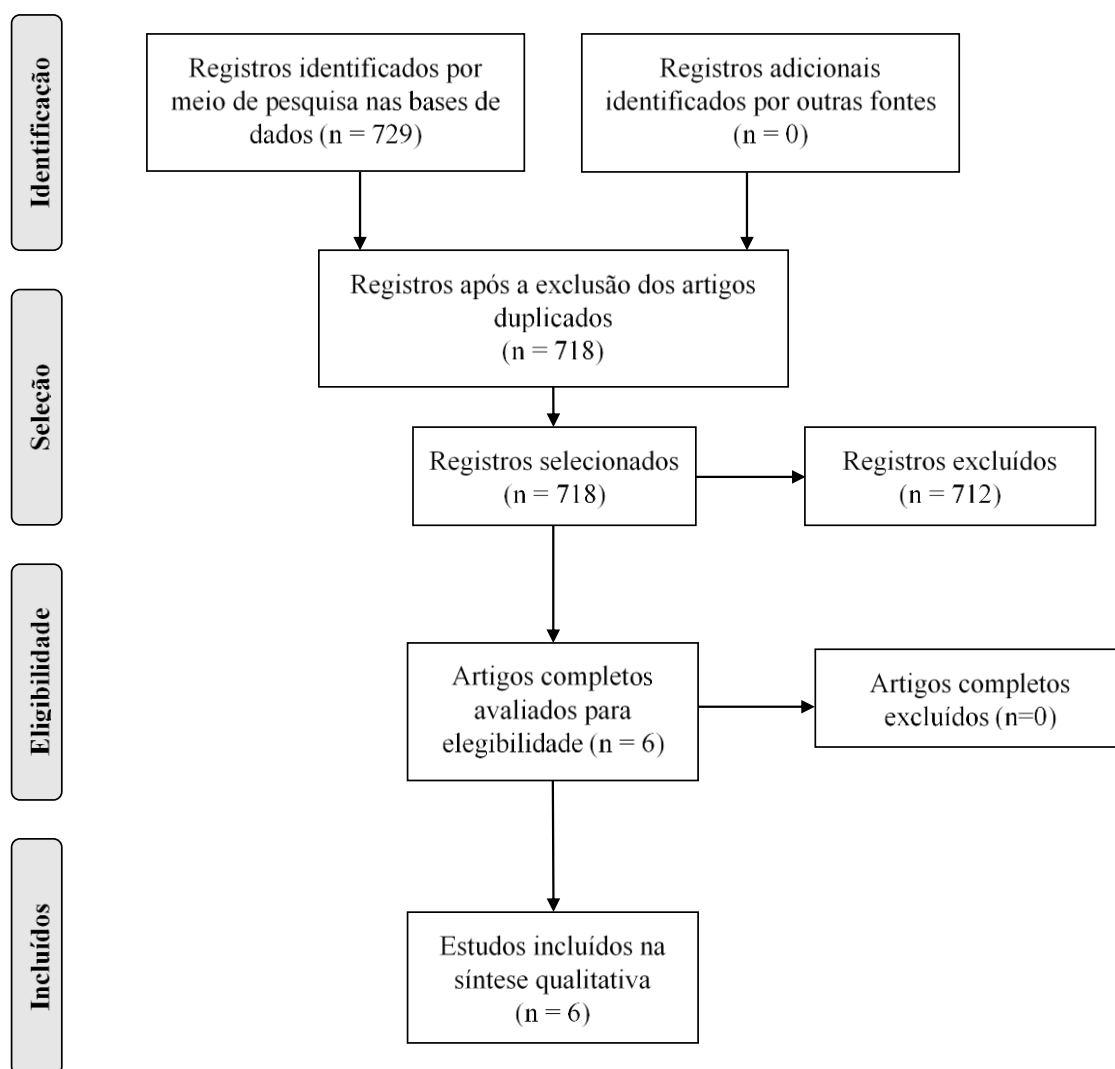
De cada estudo selecionado, os seguintes dados foram extraídos por 2 avaliadores (R.M.A e P.R.S) de forma independente: (1) características dos participantes e grupos (população, tamanho da amostra, grupos, sexo, idade, consumo máximo/pico de oxigênio e  $PI_{MÁX}$  na linha de base); (2) características da intervenção (tipo de resistor inspiratório, intensidade inicial, progressão da intensidade, número de sessões, duração da sessão, tempo de intervenção, tempo de intervenção, intervenção supervisionada e descrição de grupos SHAM e/ou controle); e (3) medidas e principais desfechos relacionados aos efeitos do TMI no controle autonômico cardiovascular, representado pelos índices da VFC e VPA.

Os índices no domínio da frequência consistem na decomposição das séries temporais dos intervalos RR (RRi) em componentes oscilatórios por meio da análise espectral. Ela considera a reciprocidade dos dois ramos do sistema nervoso autônomo (SNA). Os principais componentes são expressos em valores absolutos (abs) e em unidades normalizadas (un). Os valores absolutos de baixa frequência (BFabs) são modulados por ambas as vias, simpática e parassimpática com predominância da modulação simpática (AKSELROD et al., 1981), bem como outros fatores, incluindo a atividade barorreceptora (PAGANI et al., 1986); enquanto a unidade normalizada de baixa frequência (BFun) é um indicador de modulação simpática, enquanto a banda de alta frequência (AFabs e AFun) correspondem a modulação parassimpática (AKSELROD et al., 1981; CAMM et al., 1996; MALLIANI A et al., 1991; PAGANI et al., 1986). Abordagens no domínio do tempo, como a raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças individuais em relação ao valor médio dividido pelo número de iRR no tempo de registro (RMSM), reflete a modulação cardiovascular global, isto é, ação conjunta da via simpática e modulação parassimpática; enquanto a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) reflete a modulação parassimpática do SNA (ANTILA et al., 1979; CAMM et al., 1996).

Todos os artigos incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica utilizando a escala PEDro (MOSELEY et al., 2000). A escala inclui 11 perguntas (critérios), no entanto, o primeiro critério (o qual especifica a origem do sujeito e os critérios de elegibilidade) não recebe pontuação. Então, a pontuação máxima da escala é de 10 pontos. A pontuação total foi agrupada em três níveis: bom (7 a 10), regular (4 a 6) e ruim (0 a 3). Outros critérios avaliados por escala incluem: (2) alocação aleatória, (3) alocação oculta, (4) comparação das características clínicas na linha de base, (5) cegamento do participante, (6) cegamento do terapeuta, (7) cegamento do avaliador, (8) medidas-chave para resultados em >85% dos participantes (9) análise de intenção de tratar, (10) análise estatística entre grupos (11) medidas de variabilidade. Os artigos foram classificados de forma independente por dois pesquisadores (P. Rehder-Santos e R.M. Abreu). Além disso, em casos de alguma discordância, os pesquisadores discutiram o assunto para obter um consenso entre eles em relação à pontuação final.

### **3 RESULTADOS**

Um total de 729 artigos foi identificado por meio de uma pesquisa em banco de dados (SCOPUS = 40, PubMed = 72, MEDLINE = 608, PEDro = 9). Nenhum registro adicional foi identificado de outras fontes. Dos 718 artigos selecionados após a remoção das duplicatas e leitura dos títulos e resumos, seis artigos (texto completo) foram selecionados para leitura e todos atenderam os critérios de inclusão desta revisão (Fig. 1).



**Figura 1.** Fluxograma das estratégias de buscas e seleção dos artigos.

### 3.1 Características dos participantes e grupos

As características dos participantes e grupos foram descritas na Tabela 1. Um artigo verificou os efeitos do TMI em pacientes com hipertensão (FERREIRA et al., 2013), dois estudos incluíram pacientes com DM (CORRÊA et al., 2011; KAMINSKI et al., 2015), dois estudos foram sobre indivíduos com insuficiência cardíaca crônica (LAOUTARIS et al., 2008; MELLO et al., 2012) e um estudo foi realizado em pacientes com doenças gastroesofágicas (NOBRE E SOUZA et al., 2013). A amostra total foi de 117 indivíduos (variando de 10 a 27) e o tamanho amostral por grupo variou de 5 a 15 indivíduos. Em relação aos grupos de intervenção, três tiveram grupos SHAM (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015), um estudo apresentou um grupo controle saudável (NOBRE E SOUZA et al., 2013), um possuía um grupo controle

com cardiopatia crônica (MELLO et al., 2012) e um comparou o TMI de alta intensidade com baixa intensidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (LAOUTARIS et al., 2008). Além disso, cinco artigos incluíam homens e mulheres em suas amostras (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; LAOUTARIS et al., 2008; MELLO et al., 2012) e um estudo não relatou o gênero dos participantes (KAMINSKI et al., 2015). A idade média dos participantes variou de 20 a 70 anos. Cinco artigos relataram valores pico de consumo de oxigênio ( $VO_{2\text{pico}}$ ) e pressão inspiratória máxima ( $PI_{\text{MÁX}}$ ) na linha de base (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; LAOUTARIS et al., 2008; MELLO et al., 2012), enquanto um estudo não reportou essas medidas (NOBRE E SOUZA et al., 2013).

**Tabela 1.** Características dos participantes e grupos.

Primeiro autor	Ano	População	Grupos e tamanho amostral	Gênero (H/M)	Idade (anos)	$VO_{2\text{pico}}$ basal ( $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )	$PI_{\text{MÁX}}$ basal ( $\text{cmH}_2\text{O}$ )
Ferreira	2013	Hipertensão	TMI (n=6)	5/8	TMI (61.8 ±11.1)	TMI (19.0 ±3.8)	TMI (93.0 ±29.7)
			Sham (n=7)		Sham (52.1 ±8.8)	Sham (17.2 ±3.2)	Sham (94.3 ±24.6)
Corrêa	2011	DM	TMI (n=12)	12/13	TMI (63 ±7.0)	TMI (24.1 ±6.1)	TMI (56.0 ±13.0)
			Sham (n=13)		Sham (63.0 ±7.0)	Sham (21.2 ±5.9)	Sham (52.0 ±10.0)
Kaminski	2015	DM	TMI (n=5)	NR	TMI (56.0 ±9.0)	TMI (26.0 ±0.3)	TMI (88.0 ±26.0)
			Sham (n=5)		Sham (55.0 ±10.0)	Sham (24.0 ±0.7)	Sham (98.0 ±34.0)
Laoutaris	2008	ICC	GAIT (n=14)	20/3	GAIT (53.4 ±2.1)	GAIT (17.1 ±1.3)	GAIT (NR)
			GBIT (n=14)		GBIT (57.3 ±4.0)	GBIT (17.7 ±0.7)	GBIT (NR)
Mello	2012	ICC	TMI (n=15)	14/13	TMI (54.3 ±2.0)	TMI (14.4 ±0.7)	TMI (59.2 ±4.9)
			Controle (n=12)		Controle (53.3 ±2.0)	Controle (16.2 ±0.5)	Controle (63.2 ±5.3)
Nobre e Souza	2013	DRGE	TMI (n=12)	10/9	TMI (20-47)	TMI (NR)	TMI (NR)
			Controle (n=7)		Controle (20-41)	Controle (NR)	Controle (NR)

ICC: Insuficiência cardíaca crônica. DM: Diabetes mellitus. DRGE: Doença de refluxo gastroesofágico. GAIT: grupo alta intensidade de treinamento. TMI: treinamento muscular inspiratório. GBIT: grupo de baixa intensidade de treinamento. H: homem. M: mulher.  $PI_{\text{MÁX}}$ : pressão inspiratória máxima. NR: não relatado.  $VO_{2\text{pico}}$ : consumo de oxigênio pico. Para as variáveis de idade,  $VO_{2\text{pico}}$ , e  $PI_{\text{MÁX}}$  basal, os dados são expressos como média e desvio padrão.

### 3.2 Características das intervenções

As características do TMI foram descritas na Tabela 2. Em relação aos tipos de resistor inspiratório, cinco estudos utilizaram o resistor inspiratório linear *Threshold Inspiratory Muscle Trainer* (Healthscan Products Inc., Cedar Grove, Nova Jersey) (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013) e um estudo não relatou o tipo de dispositivo inspiratório utilizado (LAOUTARIS et al., 2008). A intensidade de treinamento utilizada com frequência foi de 30% da  $PI_{\text{MÁX}}$  com reajustes semanais ao longo do tempo total de treinamento (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013) enquanto um estudo realizou o



treinamento em alta intensidade (60% P<sub>Imáx</sub>) (LAOUTARIS et al., 2008). O número de sessões de treino variou de 3 a 7 sessões por semana, com duração de 30 min. Apenas um estudo realizou o TMI até a exaustão em cada sessão de treinamento em um de seus grupos e, em outro grupo, os pacientes foram instruídos a parar após atingir seis níveis de treinamento (LAOUTARIS et al., 2008). A duração total do protocolo de TMI variou de 8 a 12 semanas, embora 8 semanas tenham sido mais utilizadas (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; NOBRE E SOUZA et al., 2013). As sessões de treinamento foram supervisionadas pelo menos uma vez por semana em cinco estudos (CORRÊA et al., 2011; FERREIRA et al., 2013; LAOUTARIS et al., 2008; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013), enquanto um estudo não reportou essa informação (KAMINSKI et al., 2015). O grupo SHAM manteve o protocolo durante todo o treinamento, contudo, sem cargas inspiratórias (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015) ou sempre com a mesma carga (7 cmH<sub>2</sub>O) (CORRÊA et al., 2011), enquanto o grupo controle não recebeu nenhum tipo de intervenção (MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013).

**Tabela 2.** Características das intervenções

Primeiro autor	Tipo de dispositivo	Intensidade inicial	Progressão de intensidade	Sessões (dias/sem)	Duração por sessão	Tempo de intervenção	Intervenção supervisionada	Sham e/ou grupo controle
Ferreira	Threshold (IMT)	30% P <sub>Imáx</sub>	Ajustada semanalmente para manter a intensidade inicial	7	30 min	8 semanas	1 sessão/semana	Sham: mesmo protocolo (sem carga inspiratória)
Corrêa	Threshold (IMT)	30% P <sub>Imáx</sub>	Ajustada semanalmente para manter a intensidade inicial	7	30 min	8 semanas	Todas sessões	Sham: mesmo protocolo (7 cmH <sub>2</sub> O)
Kaminski	Threshold (IMT)	30% P <sub>Imáx</sub>	Ajustada semanalmente para manter a intensidade inicial	7	30 min	8 semanas	NR	Sham: mesmo protocolo (sem carga inspiratória)
Laoutaris	NR	GAIT: 60% SP <sub>Imáx</sub> GBIT: 15% SP <sub>Imáx</sub>	Ajustada semanalmente para manter a intensidade inicial	3	GAIT: até a exaustão GBIT: 6 níveis	10 semanas	Todas sessões	Sem grupo sham ou controle
Mello	Threshold (IMT)	30% P <sub>Imáx</sub>	Ajustada semanalmente para manter a intensidade inicial	7	30 min (3 vezes/dia)	12 semanas	1 sessão/semana	Controle: sem intervenção
Nobre e Souza	Threshold (IMT)	30% P <sub>Imáx</sub>	5% P <sub>Imáx</sub> a cada 5 dias	5	~30 min	8 semanas	Todas sessões	Controle: sem intervenção

GAIT: Grupo de alta intensidade de treinamento. TMI: treinamento muscular inspiratório. GBIT: Grupo de baixa intensidade de treinamento. P<sub>Imáx</sub>: pressão inspiratória máxima. NR: Não relatado. SP<sub>Imáx</sub>: Pressão inspiratória máxima sustentada.

### 3.3 Medidas e resultados sobre o controle autonômico cardiovascular

Informações relacionadas às medidas e resultados do controle autonômico cardíaco foram descritos na Tabela 3. Todos os estudos analisaram a VFC utilizando o domínio da frequência e três estudos também adotaram abordagens no domínio do tempo (CORRÊA et al., 2011; KAMINSKI et al., 2015; LAOUTARIS et al., 2008). Em relação

ao índice no domínio do tempo, não foram observadas alterações após o TMI (CORRÊA et al., 2011; KAMINSKI et al., 2015; LAOUTARIS et al., 2008). No entanto, três estudos identificaram aumento da modulação parassimpática cardíaca (aumento da banda AF) e/ou redução da modulação simpática cardíaca (diminuição da banda BF) em repouso (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012) e um estudo (NOBRE E SOUZA et al., 2013) observou um aumento na modulação simpática cardíaca (aumento da banda BFabs) e equilíbrio simpatovagal (aumento da banda BF/AF). Além disso, dois estudos não identificaram alterações nos índices da VFC (CORRÊA et al., 2011; LAOUTARIS et al., 2008). Embora Ferreira et al. (2013) observaram alterações nos valores absolutos da pressão arterial de repouso após o TMI, não houveram estudos, de acordo com o nosso conhecimento, que avaliaram os efeitos do TMI sobre o controle autonômico cardiovascular avaliado pela VPA.

**Tabela 3.** Medidas, resultados sobre o controle autonômico cardíaco e escala PEDro.

Primeiro autor	Ano	Medidas da VFC		Resultados	Escala PEDro (Qualidade)
		Domínio da frequência	Domínio do tempo		
Ferreira	2013	BF (abs), BF (nu), AF (abs), AF (nu), BF/AF (relação)	NA	Diminuição da BF (nu) e aumento da AF (nu) no grupo TMI	7/10 (Bom)
Corrêa	2011	BF (nu), AF (nu), BF/AF (relação)	Intervalo RR, SDNN, rMSSD, PNN50	Sem mudanças nos índices da VFC	6/10 (Razoável)
Kaminski	2015	BF (abs), BF (nu), AF (abs), AF (nu), BF/AF (relação)	$\bar{X}$ RR, SDNN, rMSSD	Diminuição da BF (nu) no grupo TMI	6/10 (Razoável)
Laoutaris	2008	BF (abs), AF (abs), BF/AF (relação)	$\bar{X}$ RR, SDNN, rMSSD, PNN50	Sem mudanças nos índices da VFC	5/10 (Razoável)
Mello	2012	BF (abs), BF (nu), AF (abs), AF (nu), BF/AF (relação)	NA	Diminuição da BF (abs) e BF (nu), e aumento da AF (nu) no grupo TMI	4/10 (Razoável)
Nobre e Souza	2013	BF (abs), AF (abs), BF/AF (relação)	NA	Aumento da BF (abs) e BF/AF (relação) no grupo TMI	3/10 (Pobre)

abs: Absoluto. AF: Alta frequência. VFC: Variabilidade da frequência cardíaca. TMI: Treinamento muscular inspiratório. BF: Baixa frequência. NA: Não avaliado. nu: Unidades normalizadas. PNN50: Porcentagem das diferenças sucessivas entre intervalos adjacentes normais > 50 ms. rMSSD: Raiz quadrada das diferenças médias entre os iRR elevado ao quadrado consecutivo. SDNN: Desvio padrão dos iRR.  $\bar{X}$ RR interval: média dos iRR.

### 3.4 Avaliação da qualidade metodológica

O escore total e item da escala PEDro e a qualidade da evidência foram descritos na Tabela 3. Um estudo foi classificado como bom (FERREIRA et al., 2013), quatro estudos como regular (CORRÊA et al., 2011; KAMINSKI et al., 2015; LAOUTARIS et al., 2008; MELLO et al., 2012) e um estudo como ruim (NOBRE E SOUZA et al., 2013).

Os principais itens não relatados nos estudos foram: cegamento de todos os terapeutas que administraram a terapia (todos os artigos), medidas de um resultado-chave obtido em pelo menos 85% dos indivíduos inicialmente alocados aos grupos (todos os artigos) e cegamento de todos os participantes (5 artigos).

#### 4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática, que avaliou seis ensaios clínicos, identificou efeitos benéficos do TMI no controle autonômico cardíaco em repouso avaliado pela análise espectral da VFC em quatro deles (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013). Em geral, o TMI realizado com uma intensidade de 30% da P<sub>Imáx</sub> resultou em diminuição da modulação simpática cardíaca (BF) e aumento da parassimpática (AF) de repouso em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca e *Diabetes Mellitus* (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012). Por outro lado, em pacientes com refluxo gastroesofágico, o aumento da modulação simpática e equilíbrio simpátovagal (BF/AF) de repouso foram observados pós TMI (NOBRE E SOUZA et al., 2013). Contudo, essa medida tem sido questionada, pois as intervenções podem provocar mudanças recíprocas não-lineares complexas ou paralelas em qualquer divisão do SNA e essas interações complexas podem influenciar o cálculo e a interpretação da banda BF/AF (BILLMAN, 2013). No entanto, a aplicação do TMI em diferentes doenças, associada a uma variedade de protocolos de treinamento, bem como, poucos estudos encontrados na literatura, tornam inconclusivos os efeitos do TMI sobre o controle autonômico cardiovascular.

Além disso, nenhum estudo avaliou os efeitos do TMI na modulação cardiovascular avaliada pela VPA. Contudo, Ferreira et al. (2013) observaram uma diminuição no valor da pressão arterial em pacientes hipertensos durante o período de vigília e atribuiu esse efeito à relação e interação entre alterações no padrão respiratório pós-TMI, sensibilidade dos barorreceptores e quimiorreceptores que participam dos mecanismos de controle da pressão arterial. Portanto, são necessários estudos que avaliem o componente autonômico vascular, que possam esclarecer se o TMI pode de fato, influenciar o controle da pressão arterial e, portanto, ser uma opção terapêutica possível para pacientes com disfunções nesse sistema.

Em relação aos efeitos benéficos do TMI sobre o controle autonômico cardíaco, os mecanismos fisiológicos envolvidos nas adaptações autonômicas não são claros. No entanto, alguns autores justificam esses efeitos pela teoria do metaborreflexo respiratório,

que descreve que o fortalecimento da musculatura respiratória gerada pelo TMI pode aumentar o limiar de ativação metaborreflexo, reduzindo a sensação de dispneia, fadiga periférica e melhorando o desempenho físico (FERREIRA et al., 2013; HAJGHANBARI et al., 2013; MELLO et al., 2012; SHEEL, 2002b). Outra hipótese é que alterações dos padrões respiratórios afetam a modulação autonômica cardiovascular (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013), uma vez que a respiração é um importante modulador do SNA e outros sistemas de controle reflexo, como barorreceptores e quimiorreceptores (BERNARDI et al., 2001a; ECKBERG; NERHED; WALLIN, 1985). Além disso, Aslan et al. (2016) sugerem que a aplicação de resistência respiratória pode melhorar a rigidez e a elasticidade arterial, responsáveis principalmente por afetar o barorreflexo cardiovagal.

Em contraste com os resultados benéficos sobre o controle autonômico cardíaco observado nesta revisão, dois estudos não identificaram diferenças nos índices de VFC em pacientes com *Diabetes Mellitus* e insuficiência cardíaca (CORRÊA et al., 2011; LAOUTARIS et al., 2008). No entanto, sabe-se que fraquezas musculares respiratórias e desequilíbrio autonômico fazem parte da fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica e do diabetes, levando a uma hiperatividade simpática em repouso para compensar os comprometimentos cardiovasculares e sistêmicos (PARATI; ESLER, 2012; SUCHARITA et al., 2011). Essa falta de efeitos pode ser atribuída a diferenças metodológicas em relação aos protocolos de treinamento e métodos de coleta da VFC, quando comparados aos estudos que observaram uma redução na modulação simpática em repouso avaliada pela VFC após o treinamento (KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; SILVA; MOSTARDA; LOPES, 2013).

No entanto, não há consenso sobre os melhores protocolos de TMI, bem como métodos de prescrição que podem resultar em alterações nas respostas autonômicas cardiovasculares. Na presente revisão, observou-se que o TMI de baixa intensidade (30%  $PI_{máx}$ ) promoveu respostas benéficas no SNA cardíaco (FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013). Apesar disso, são necessários estudos que investiguem os efeitos do treinamento de alta intensidade, pois protocolos aplicados de forma aguda, como mostrado nos estudos de ARCHIZA et al. (2013) e CARUSO et al. (2016), observaram resultados divergentes em relação às respostas autonômicas em 80% da  $PI_{máx}$ . Dessa forma, a falta de estudos que avaliaram os efeitos crônicos do TMI de alta intensidade, limitam a avaliação de qual

intensidade de treinamento é mais benéfica, o que torna os resultados desta revisão inconclusivos.

Outro fator que pode contribuir para as respostas divergentes é o método de análise utilizado para quantificar o controle autonômico cardíaco (VFC). As não modificações no domínio do tempo, por meio de registros de longo prazo observadas nesta revisão podem ser devidas aos efeitos do ambiente (por exemplo, atividade física, diferenças do horário do dia e circunstâncias emocionais) nos sinais, os quais deveriam ser controlados e descritos pelos autores (TASK FORCE, 1996). No entanto, apenas três estudos (CORRÊA et al., 2011; MELLO et al., 2012; NOBRE E SOUZA et al., 2013) relataram seguir as recomendações preconizadas pelo Task-Force (1996). Além disso, considerando a complexidade dos ciclos respiratórios sobre os reflexos cardíacos mencionados anteriormente, o comportamento dos sistemas biológicos torna-se não linear (BROWN et al., 1993). Assim, análises da VFC usando abordagens não lineares, ou seja, que consideram essa dinâmica não linear entre os sistemas, poderiam fornecer informações adicionais aos métodos lineares sobre a influência das alterações do padrão respiratório na ativação dos mecanismos envolvidos nos ajustes autonômicos cardíacos, complementando os achados existentes (PORTA et al., 2015).

Embora existam ensaios clínicos randomizados planejados e em andamento para investigar os efeitos do TMI na função autonômica cardiovascular (POSSER et al., 2016; SCHEIN et al., 2016), os resultados da presente revisão apontam para a necessidade de estudos com delineamentos experimentais que sigam as diretrizes para o desenho de ensaios clínicos controlados randomizados (CONSORT), bem como, estudos investigando os efeitos de diferentes intensidades de TMI. No entanto, considerando o componente cardíaco, nossos achados mostraram que a baixa intensidade do treinamento pode trazer benefícios para a VFC em algumas populações específicas. Assim, o TMI pode ser um método simples e prático para uso em pacientes com comprometimento da modulação autonômica cardíaca, desde a fase hospitalar em que os indivíduos são incapazes de fazer exercícios dinâmicos até uma fase posterior da reabilitação em associação com outros métodos e técnicas terapêuticas. No entanto, este estudo foi limitado pela heterogeneidade das condições patológicas entre as populações estudadas, o que associado a poucos estudos selecionados impossibilitou a realização de uma meta-análise, bem como a avaliação e determinação da dose resposta do TMI.

## **5 CONCLUSÃO**

Esta revisão identificou apenas seis estudos, que avaliaram os efeitos do TMI no controle autonômico cardíaco de repouso (VFC). No entanto, esta revisão não encontrou estudos que avaliaram os efeitos do TMI na modulação da atividade autonômica vascular (VPA). Em geral, a baixa intensidade de TMI (30%  $PI_{MÁX}$ ) resultou em menor modulação simpática e aumento da parassimpática cardíaca de repouso em pacientes com *Diabetes Mellitus*, insuficiência cardíaca crônica e hipertensão. Além disso, para pacientes com doença do refluxo gastroesofágico, a baixa intensidade de TMI proporcionou um aumento da modulação simpática e do equilíbrio simpatovagal (BF/AF). No entanto, considerando a heterogeneidade das populações associada aos diferentes protocolos, aos poucos estudos identificados na literatura e a falta de ensaios clínicos randomizados, tornam inconclusivos os efeitos do TMI sobre o controle autonômico cardiovascular.

## 6 REFERÊNCIAS

ANTILA, Kari et al. Quantitative characterization of heart rate during exercise. 1979.

AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science (New York, N.Y.)**, v. 213, n. 4504, p. 220–222, 10 jul. 1981.

ARCHIZA, B. et al. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 4, p. 401–408, ago. 2013.

ASLAN, S. C. et al. Respiratory Training Improves Blood Pressure Regulation in Individuals With Chronic Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 97, n. 6, p. 964–973, 2016.

BERNARDI, L. et al. Modulatory effects of respiration. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 90, n. 1–2, p. 47–56, 20 jul. 2001.

BILLMAN, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in Physiology**, v. 4, 20 fev. 2013.

BOSNAK-GUCLU, M. et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1671–1681, 1 nov. 2011.

BROWN, T. E. et al. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 75, n. 5, p. 2310–2317, nov. 1993.

CARUSO, F. C. R. et al. High-Intensity Inspiratory Protocol Increases Heart Rate Variability in Myocardial Revascularization Patients. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 31, n. 1, p. 38–44, fev. 2016.

CARUSO, F.R., et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 51, p. 281–289, 2015.

CORDEIRO, A. L. L. et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Capacity in Patients Undergoing Cardiac Surgery. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 31, n. 2, p. 140–144, abr. 2016.

CORRÊA, A. P. S. et al. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1135–1141, jul. 2011.

DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, p. 757–763, 21 fev. 2006.

ECKBERG, D. L.; NERHED, C.; WALLIN, B. G. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. **The Journal of Physiology**, v. 365, n. 1, p. 181–196, 1985.

ECKBERG, D. L.; ORSHAN, C. R. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 59, n. 5, p. 780–785, maio 1977.

FABBRI, S. et al. **Improvements in the StArt Tool to Better Support the Systematic Review Process**. Proceedings of the 20th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering. **Anais...: EASE '16**. New York, NY, USA: ACM, 2016. Disponível em: <<http://doi.acm.org/10.1145/2915970.2916013>>

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 61–67, 5 jun. 2013.

HAIJGHANBARI, B. et al. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1643–1663, jun. 2013.

JONES, C. U. et al. Slow breathing training reduces resting blood pressure and the pressure responses to exercise. **Physiological Research**, v. 64, n. 5, p. 673–682, 2015.

JOSEPH, C. N. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 46, n. 4, p. 714–718, out. 2005.

KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 25, n. 4, p. 263–266, ago. 2015.

KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256–262, 1 fev. 1987.

LAOUTARIS, I. D. et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 28, n. 2, p. 99–106, abr. 2008.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 10, p. e1-34, out. 2009.

MALLIANI A et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482–492, 1 ago. 1991.

MARTINEZ, D. G. et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 58, n. 6, p. 1049–1056, dez. 2011.

MELLO, P. R. et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 32, n. 5, p. 255–261, out. 2012.

MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, The Inevitable Link between Heart and Behavior: New Insights from Biomedical Research and Implications for Clinical Practice. v. 33, n. 2, p. 71–80, 1 fev. 2009.

MOSELEY, A. et al. The Extent and Quality of Evidence in Neurological Physiotherapy: An Analysis of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). **Brain Impairment**, v. 1, n. 2, p. 130–140, out. 2000.

MURAD, K. et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. **Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)**, v. 18, n. 4, p. 192–197, ago. 2012.

NOBRE E SOUZA, M. Â. et al. Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 305, n. 11, p. G862-867, dez. 2013.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, ago. 1986.

PARATI, G.; ESLER, M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. **European Heart Journal**, v. 33, n. 9, p. 1058–1066, maio 2012.

PLENTZ, R. D. M. et al. Treinamento muscular inspiratório em pacientes com insuficiência cardíaca: metanálise de estudos randomizados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 762–771, ago. 2012.



PORTA ALBERTO et al. Conditional symbolic analysis detects nonlinear influences of respiration on cardiovascular control in humans. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 373, n. 2034, p. 20140096, 13 fev. 2015.

POSSER, S. R. et al. Effect of inspiratory muscle training with load compared with sham training on blood pressure in individuals with hypertension: study protocol of a double-blind randomized clinical trial. **Trials**, v. 17, n. 1, p. 382, 2 ago. 2016.

SALES, A. T. DO N. et al. Respiratory muscle endurance after training in athletes and non-athletes: A systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine**, v. 17, p. 76–86, jan. 2016.

SANTOS-HISS, M. D. B. et al. Effects of progressive exercise during phase I cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. **Disability and Rehabilitation**, v. 33, n. 10, p. 835–842, 2011.

SCHEIN, A. et al. Are glucose levels, glucose variability and autonomic control influenced by inspiratory muscle exercise in patients with type 2 diabetes? Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, 20 jan. 2016.

SHEEL, A. W. Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 32, n. 9, p. 567–581, 2002.

SILVA, M. DOS S.; MOSTARDA, C.; LOPES, G. S. Inspiratory Muscle Training Reduces Sympathetic Modulation in Elderly Patients with Insulin Resistance. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 7, n. 6, p. 1654–1656, 1 nov. 2013.

SUCHARITA, S. et al. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 198–203, jul. 2011.

Task Force. 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. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular: Orgao Oficial Da Sociedade Brasileira De Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, jun. 2009.

WITT, J. D. et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. **The Journal of Physiology**, v. 584, n. Pt 3, p. 1019–1028, 1 nov. 2007

## **ESTUDO 2 – Com inclusão de ilustrações**

---

### **Efeitos da intensidade do treinamento muscular inspiratório sobre o controle cardiovascular de ciclistas amadores**

Raphael Martins de Abreu<sup>1</sup>, Alberto Porta<sup>2,3</sup>, Patricia Rehder-Santos<sup>1</sup>, Beatrice Cairo<sup>3</sup>, Claudio Donisete da Silva<sup>1</sup>, Étore De Favari Signini<sup>1</sup>, Camila Akemi Sakaguchi<sup>1</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Biomédicas em Saúde, Universidade de Milão, Milão, Itália

<sup>3</sup>Departamento de Cardiotorácica, Anestesia Vascular e Cuidado Intensivo, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milão, Itália

### **1 INTRODUÇÃO**

O treinamento muscular inspiratório (TMI) é considerado uma ferramenta suplementar para promover o desempenho dos atletas, através da redução da sensação de falta de ar e atenuação da fadiga muscular periférica, que são as principais limitações da prática de exercícios físicos (EASTWOOD; HILLMAN; FINUCANE, 2001; HAJGHANBARI et al., 2013). Além disso, como o TMI pode evocar modificações pós-treinamento dos padrões respiratórios e essas alterações afetam a regulação autonômica, o TMI tem sido investigado como um método para melhorar o controle vagal direcionado ao nó sinusal, bem como, diminuir a pressão arterial (DE ABREU et al., 2017; FERREIRA et al., 2013). O controle cardiovascular autonômico é frequentemente estudado de forma não invasiva por meio da análise de flutuações espontâneas do período cardíaco (PC) e pressão arterial sistólica (PAS), denominadas variabilidade do PC e da PAS (TOSKA; ERIKSEN, 1993). A análise de variabilidade do PC mostrou-se útil para a prescrição da intensidade do exercício, monitorar modificações do controle autonômico cardíaco durante o treinamento e avaliar os efeitos crônicos dos programas de treinamento físico (ARCHIZA et al., 2013; IELLAMO et al., 2002; VESTERINEN et al., 2016). Por exemplo, uma redução da magnitude das alterações do PC e, mais especificamente, uma diminuição da arritmia sinusal respiratória (ASR), foi associada à fadiga e sobrecarga de treinamento (DONG, 2016). A avaliação da variabilidade da PAS, principalmente na banda de baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz), em relação à caracterização do barorreflexo cardíaco, complementa a análise da variabilidade do PC (PAGANI et al.,

1986; PARATI et al., 1988). Embora saiba-se que o exercício aeróbico e o treinamento de resistência mudam o equilíbrio simpátovagal para o aprimoramento vagal e a inibição simpática em atletas (AL-ANI et al., 1996; SOTIRIOU et al., 2013), os efeitos do TMI sobre o controle cardiovascular ainda são desconhecidos nessa população (DE ABREU et al., 2017).

Em pacientes com doença cardiovascular, o TMI de baixa intensidade, ou seja, a 30% da pressão inspiratória máxima ( $PI_{MÁX}$ ), parece ser efetivo para aumentar a ASR conforme representada pela potência de alta frequência (AF) (de 0,15 a 0,5 Hz) da série do PC (DE ABREU et al., 2017), favorecendo o aumento da modulação vagal e a redução da modulação simpática. No entanto, a melhora do controle autonômico cardíaco em atletas pode ser limitada, devido a maior predominância vagal basal em comparação com indivíduos sedentários ou em condições patológicas, ou ainda pode exigir uma maior intensidade de TMI para se tornar significativa. A aplicação de diferentes intensidades de TMI em uma população com um alto controle vagal basal poderia ajudar a elucidar os mecanismos básicos subjacentes ao efeito de TMI a nível do nó sinusal e a intensidade de TMI necessária para observar modificações consideráveis na regulação autonômica cardíaca. O efeito do TMI em alta intensidade sobre a regulação autonômica cardíaca é avaliado com menos frequência. Em idosos saudáveis, observou-se que os parâmetros de variabilidade do PC durante uma sessão de TMI de alta intensidade, foram menores do que aqueles medidos nas sessões de intensidades mais leves (ARCHIZA et al., 2013), sugerindo um impacto maior na função autonômica durante uma sessão de alta intensidade de TMI, do que em uma sessão de menor intensidade. Além disso, os dados sobre os efeitos crônicos do TMI nas regulações vasculares e barorreflexas são ainda mais escassos nos grupos saudáveis e patológicos.

O objetivo deste estudo é comparar os efeitos de 11 semanas de TMI aplicado em diferentes intensidades (magnitudes intermediárias e máximas) sobre o controle autonômico cardíaco de ciclistas amadores por meio de análises da variabilidade do PC em repouso em decúbito dorsal (REP) e durante o ortostatismo ativo (ORTO). Nossa hipótese é que o TMI de intensidade moderada melhore a função autonômica cardíaca e sua resposta ao ORTO em ciclistas amadores, enquanto, em intensidades maiores esses efeitos positivos podem não estar presentes ou até influenciar negativamente. Embora a avaliação do impacto do TMI na função autonômica cardíaca tenha sido o objetivo primário deste estudo, também avaliamos a influência do TMI nas regulações vasculares

por meio da análise da variabilidade da PAS e do barorreflexo cardíaco pela técnica espontânea de sequência entre as séries PC-PAS como desfechos secundários.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 *Desenho do estudo e procedimentos éticos*

Este é um estudo longitudinal, randomizado e controlado, de acordo com as recomendações apresentadas em (SCHULZ et al., 2011). Este estudo foi realizado em 30 ciclistas recreacionais do sexo masculino (idade: 20 a 40 anos) que foram alocados aleatoriamente em três grupos de acordo com o tipo de TMI: i) um grupo de baixa intensidade (SHAM) realizando um protocolo de TMI em intensidade muito limitada fixada em 6 cmH<sup>2</sup>O; ii) um grupo que realiza o TMI em intensidade moderada em uma fração intermediária da P<sub>I MÁX</sub> fixada em 60% (MIP60); iii) um grupo treinado na pressão inspiratória crítica (CIP) realizando o TMI em uma alta intensidade. O protocolo de treinamento foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02984189) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) (Protocolo: 1.558.731). O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsinque para pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

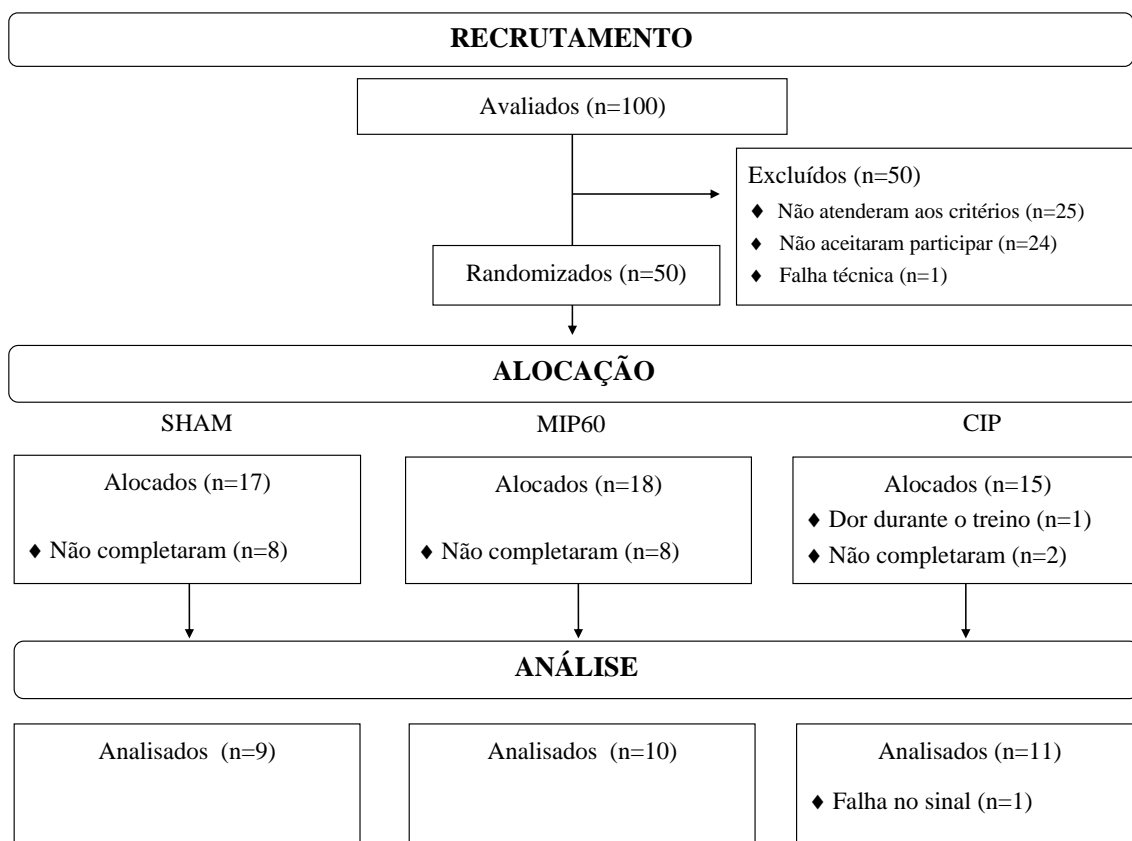
### 2.2 *Crítérios de elegibilidade, de exclusão e avaliação do tamanho amostral*

O tamanho da população foi sugerido por (FERREIRA et al., 2013) que encontrou um efeito significativo do TMI no controle vagal cardíaco em pacientes hipertensos com um grupo composto por menos de 10 indivíduos. Os participantes foram recrutados por meio de chamadas públicas divulgadas na UFSCar, na mídia local e nas redes sociais. Os indivíduos eram elegíveis se fossem aparentemente saudáveis, praticassem ciclismo por pelo menos 6 meses interrompidos e por menos 150 minutos por semana. Além disso, os participantes foram inscritos se não apresentassem anormalidades nos sistemas cardiovascular e respiratório. Foram excluídos ciclistas com alterações no eletrocardiograma (ECG) no REP e durante um teste clínico, de exercício físico em esteira ergométrica, indivíduos com fraqueza muscular respiratória, alterações nos testes de função pulmonar, obesos com índice de massa corporal maior que 30 kg·m<sup>-2</sup>, indivíduos com fatores de risco cardiovascular, fumantes ou ex-fumantes com menos de 1 ano de interrupção, bebedores habituais, indivíduos usuários de drogas ou medicamentos que

pudessem interferir no controle cardiovascular e na função autonômica e que realizaram qualquer tipo de TMI nos últimos 12 meses prévio a pesquisa. Durante o período de TMI, os participantes foram instruídos a não alterar seu estilo de vida e tipo de treinamento físico. Os voluntários que não completaram as três sessões semanais de TMI ou as 11 semanas completas de TMI, ou modificaram seus níveis de atividade física, ou começaram a usar qualquer suplemento ou medicamento durante o TMI foram excluídos.

### *2.3 Formação dos grupos SHAM, MIP e CIP*

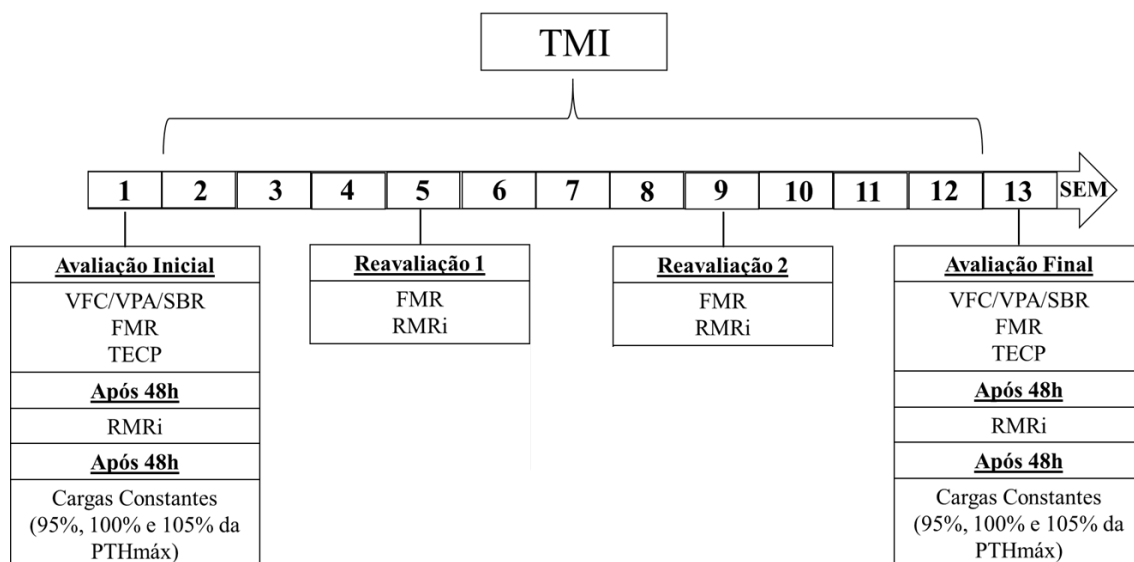
O fluxograma do estudo está representado na Figura 1. Um total de 100 ciclistas recreativos, homens, foram selecionados quanto à elegibilidade. Contudo, apenas 50 indivíduos preencheram os critérios de elegibilidade. Os nomes dos 50 sujeitos foram associados a um código numérico e o código foi escrito em uma folha. As folhas foram inseridas em um envelope pardo e extraídas aleatoriamente por um pesquisador que não conhecia a associação entre nome e código. Cada sorteio aleatório foi vinculado a um grupo seguindo repetidamente a sequência SHAM, MIP60 e CIP. Esse procedimento levou a composição dos grupos SHAM, MIP60 e CIP de 17, 17 e 15 indivíduos respectivamente. Alguns dos sujeitos foram excluídos durante o TMI porque não concluíram o treinamento, ou seja, 8, 8 e 3 ciclistas nos grupos SHAM, MIP60 e CIP, respectivamente. Portanto, 9, 10 e 12 indivíduos foram submetidos à coleta de dados após o protocolo experimental. Infelizmente, 1 indivíduo pertencente ao grupo CIP, os sinais eram de baixa qualidade, permitindo a análise estatística final apenas em 9, 10 e 11 indivíduos nos grupos SHAM, MIP60 e CIP, respectivamente.



**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

#### 2.4 Procedimento e protocolo experimental

Todos os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, São Carlos, Brasil, em uma sala onde a temperatura foi mantida entre 21 e 24 °C e a umidade relativa entre 40 e 60%. Os testes foram sempre realizados no período vespertino, considerando as influências sobre o ciclo circadiano. Além disso, os participantes foram aconselhados a não ingerir bebidas estimulantes, evitar refeições pesadas e exercícios físicos extenuantes, dormir bem na noite anterior e vestir roupas e sapatos confortáveis. O protocolo experimental durou 13 semanas conforme demonstrado na Figura 2. Na primeira semana, foram realizados alguns testes para caracterizar os participantes. Então, o TMI começou durante a segunda semana e continuou por 11 semanas. A avaliação do controle cardiovascular e do barorreflexo a partir dos registros de variabilidade foi realizada antes do treinamento (PRÉ) na primeira semana e após o treinamento (PÓS) na décima terceira semana.



**Figura 2.** Linha temporal dos protocolos experimentais. A duração total do protocolo experimental foi 13 semanas. FMR: força muscular respiratória. PTh<sub>MÁX</sub>: máxima pressão inspiratória sustentada por pelo menos 1 minuto. RMIi: resistência muscular inspiratória incremental. TECP: teste de exercício cardiopulmonar. TMI: treinamento muscular inspiratório. VFC: variabilidade da frequência cardíaca. VPA: Variabilidade da pressão arterial. SBR: sensibilidade barorreflexa. Fonte: Autores.

### 2.5 Caracterização da população

Durante a primeira, quinta, nona e décima terceira semana, os participantes foram submetidos às seguintes avaliações: anamnese, eletrocardiograma convencional de 12 derivações de repouso e durante exercício, teste clínico em esteira, teste cardiopulmonar em cicloergômetro para avaliar o pico de captação de oxigênio ( $VO_{2pico}$ ), avaliação da  $PI_{MÁX}$ , pressão expiratória máxima ( $PE_{MÁX}$ ) e frequência respiratória (FR) e teste de resistência muscular respiratória incremental. Os dados obtidos durante as sessões de avaliação realizadas na primeira, quinta e nona semana foram utilizados para definir a carga muscular inspiratória inicial e reajustá-la no restante do período TMI.

O  $VO_{2pico}$  foi avaliado por meio de um protocolo de exercício incremental em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Netherlands) (BALADY et al., 2010). O protocolo consistiu em uma avaliação de 6 minutos de repouso, 3 minutos no aquecimento de carga livre e um aumento gradual da carga até a interrupção do exercício, seguido por uma recuperação ativa de 6 minutos e uma recuperação passiva de 1 minuto. O incremento de carga foi calculado para cada participante de acordo com o procedimento proposto por WASSERMAN et al. (2005). Além disso, os participantes foram instruídos a manter uma taxa entre 60 e 80 rotações por minuto ao longo do protocolo. O teste durou de 8 a 12 minutos. As variáveis metabólicas e ventilatórias foram coletadas respiração a respiração, por meio de um

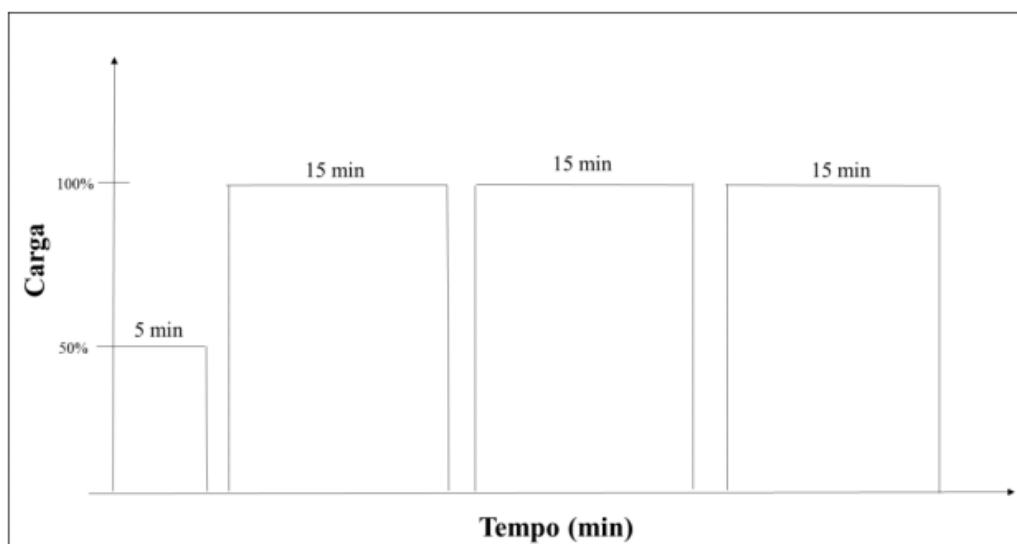
analisador de gases (ULTIMA MedGraphics, St. Paul, MN, EUA) e processado através de um software específico (Breeze Suite 7.1, MedGraphics, St. Paul, MN, EUA). O  $VO_{2\text{pico}}$  foi definido como o maior valor de  $VO_2$  obtido nos últimos 30 segundos do exercício incremental (BALADY et al., 2010).

A  $PI_{MÁX}$  e a  $PE_{MÁX}$  foram avaliadas usando um manovacúmetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). A  $PI_{MÁX}$  foi determinada durante o esforço inspiratório máximo, a partir do volume residual, enquanto a  $PE_{MÁX}$  foi determinada durante o esforço expiratório máximo, a partir da capacidade pulmonar total. Essas manobras foram realizadas contra uma via aérea ocluída com uma pequena passagem de ar (2 mm). Após familiarização prévia com os testes respiratórios, foram realizadas no máximo cinco manobras, com intervalo de 30 segundos entre cada manobra (ROMER; MCCONNELL, 2004) e a pressão mais alta de pelo menos três medidas com a menor dispersão foi utilizada para definir  $PI_{MÁX}$  e  $PE_{MÁX}$ . A fraqueza muscular respiratória foi detectada quando a  $PI_{MÁX}$  e a  $PE_{MÁX}$  estavam abaixo de 60% do valor previsto de acordo com NEDER et al. (1999). Todas as manobras foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

## 2.6 Diferentes tipos de TMI

Os sujeitos realizaram o TMI por 1 hora, 3 dias por semana, durante 11 semanas, usando um dispositivo de carga inspiratória linear (PowerBreathe, Ironman K5, HaB Ltd, Reino Unido). O protocolo foi composto de uma fase de aquecimento com duração de 5 minutos, durante a qual cada participante realizou um protocolo de carga constante a 50% de sua carga de treinamento, seguido de 3 séries de treino consecutivas de 15 minutos (Figura 3). A segunda e a terceira sessões de TMI foram precedidas por um período de recuperação de 1 minuto. No caso de SHAM, MIP60 e CIP, a resistência inspiratória, expressa em  $\text{cmH}_2\text{O}$ , foi fixada, respectivamente, em 6  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 60% da  $PI_{MÁX}$  e entre 80% e 90% da  $PI_{MÁX}$ . A fração de  $PI_{MÁX}$  utilizada no treinamento da CIP foi otimizada de acordo com (REHDER-SANTOS et al., 2019), de modo a permitir que o atleta conclua a sessão sem sofrer fadiga muscular respiratória, monitorada pela escala de BORG-CR10. Durante o treinamento, os sujeitos foram instruídos a manter a FR a 12 respirações por minuto e essa taxa foi reforçada por um comando verbal do fisioterapeuta.





**Figura 3.** Ilustração de uma sessão de treinamento muscular inspiratório.

### 2.7 Aquisição de sinais e extração de séries de variabilidade batimento a batimento

Adquirimos o ECG (derivação MC5) por meio de um bioamplificador (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), pressão arterial de pulso periférica (Finometer Pro, Finapres Medical Systems, Holanda) e movimentos respiratórios através de uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália). Os sinais foram coletados em uma frequência amostral de 1000 Hz (Power Lab 8/35, ADInstruments, Austrália). Os indivíduos foram mantidos inicialmente em REP por 10 minutos para estabilizar as variáveis cardiovasculares. Após esse período, os sinais foram gravados por 15 minutos no REP. Em seguida, foi solicitado que o sujeito mudasse de postura e os sinais foram adquiridos por mais 15 minutos durante o ORTO. A sessão ORTO seguiu sempre após REP. Durante todo o procedimento, os sujeitos foram instruídos a respirar espontaneamente e não tinham permissão para falar. O PC foi determinado no ECG como a distância temporal entre dois picos consecutivos da onda R. Enquanto, a PAS foi detectada como o sinal máximo de pressão arterial dentro do PC. Os delineamentos da onda R e do pico da PAS foram cuidadosamente verificados para evitar detecções erradas ou batimentos perdidos. Se batimentos ectópicos isolados afetavam o PC e a PAS, essas medidas eram interpoladas linearmente usando os valores mais próximos não afetados pelas ectopias. Como estávamos interessados em mecanismos de controle cardiovascular de curto prazo, análises foram realizadas em sequências PC e PAS de 256 pontos consecutivos. As sequências foram selecionadas em uma posição aleatória nos períodos REP e ORTO. Foi dada atenção para evitar a seleção dos três primeiros minutos do ORTO. Nos mesmos períodos, a FR foi extraída do sinal respiratório.

## 2.8 Índices no domínio do tempo e frequência

Calculamos os índices de domínio de tempo e frequência nas séries PC e PAS. A análise no domínio do tempo compreendeu o cálculo da média e variância do PC e PAS indicadas respectivamente como  $\mu_{PC}$ ,  $\mu_{PAS}$ ,  $\sigma^2_{PC}$  e  $\sigma^2_{PAS}$  e expressas em ms, mmHg,  $ms^2$  e  $mmHg^2$ . A análise do domínio da frequência foi realizada por uma abordagem espectral de potência paramétrica univariada, ajustando a série de acordo com um modelo autoregressivo (PAGANI et al., 1986). Os coeficientes do modelo autoregressivo foram estimados pelo método tradicional de mínimos quadrados resolvido recursivamente. A ordem do modelo foi otimizada de acordo com a figura de mérito de Akaike na faixa de 8 a 14. A densidade espectral de potência paramétrica foi computada em componentes, cada um deles caracterizado por uma frequência central. Como estávamos interessados em estimar a ASR, classificamos componentes espectrais da série PC cuja frequência central caiu na banda de alta frequência. O marcador espectral final foi definido como a soma das potências de todos os componentes espectrais de alta frequência da série PC. A potência da banda de AF da série PC foi expressa em unidades absolutas (isto é,  $ms^2$ ) e rotulada como  $AF_{aPC}$ . Esse índice foi tomado como um marcador da modulação parassimpática cardíaca (PAGANI et al., 1986; POMERANZ et al., 1985). Os componentes espectrais da série PC com frequência central na banda de BF (PAGANI et al., 1986) também foram calculados e a soma de suas potências espectrais foi rotulada como  $BF_{aPC}$  e expressa em unidades absolutas (isto é,  $ms^2$ ). O  $BF_{aPC}$  e o  $AF_{aPC}$  permitiram o cálculo do índice  $BF_{aPC}/AF_{aPC}$  definido como a razão da potência do  $BF_{aPC}$  para o  $AF_{aPC}$ . De acordo com Pagani et al. (1986), o índice  $BF_{aPC}/AF_{aPC}$  foi utilizado para quantificar o equilíbrio entre controles vagais e simpáticos direcionados ao nó sinusal. A análise espectral paramétrica também foi realizada nas séries PAS. Neste caso, classificamos os componentes espectrais cuja frequência central caiu na banda BF (PAGANI et al., 1986). O marcador espectral final da série PAS foi definido como a soma das potências de todos os componentes espectrais de BF da série PAS. O poder BF da série PAS foi expresso em unidades absolutas (isto é,  $mmHg^2$ ) e rotulado como  $BF_{aPAS}$ . Esse índice foi considerado como marcador da modulação simpática direcionada aos vasos (PAGANI et al., 1986).

## 2.9 Análise de complexidade

Atribuiu-se um padrão de comprimento  $L$  formado pelos valores atuais de PC e  $L-1$  da PC, a complexidade da série PC foi calculada como a entropia condicional

quantificando as novas informações transportadas pela PC atual que não puderam ser derivadas dos valores anteriores da  $L-1$  da média de todos os padrões dimensionais ( $L-1$ ) possíveis (PORTA et al., 2017). Quanto mais irregular e imprevisível a série PC (ou seja, a menor capacidade dos PCs anteriores em indicar futuros comportamentos da PC), maior a entropia condicional (EC). Entre as possíveis técnicas para o cálculo prático da entropia condicional (PORTA et al., 2017), seguimos a abordagem definida em (PORTA et al., 1998) para estimar e lidar com o desafio colocado pelo comprimento limitado da série PC. A abordagem explorou um procedimento uniforme de quantização da série PC e decidir quais padrões eram semelhantes e que poderiam ser utilizados para prever valores futuros do PC. Além disso, a abordagem selecionada adotou uma estratégia de correção do viés, levando à redução progressiva da quantidade de informações e ao aumento de  $L$ , independentemente do tipo de dinâmica. O valor ótimo de EC, obtido como o melhor ajuste entre a melhor capacidade de padrões mais longos para prever comportamentos futuros e sua confiabilidade mais limitada na previsão de comportamentos futuros em pequenas séries temporais de comprimento atribuído, foi considerado como índice de complexidade (IC). O IC foi calculado sobre a série PC e denotado como  $IC_{PC}$ . Quanto maior o  $IC_{PC}$ , maior a complexidade da série PC (PORTA et al., 1998, 2007). Sabe-se que o  $IC_{PC}$  é menor em indivíduos saudáveis durante condições experimentais, levando à ativação simpática e à retirada vagal (PORTA et al., 2007, 2012b, 2017).

### *2.1.1 Avaliação barorreflexa cardíaca*

Aplicamos a técnica de sequência para caracterizar o barorreflexo cardíaco das séries de variabilidade espontânea PC e PAS (BERTINIERI et al., 1985; PARATI et al., 1988), conforme implementado em (PORTA et al., 2000, 2013). Mais especificamente, definimos como padrão de origem barorreflexo PC-PAS um esquema conjunto PC-PAS com três aumentos ou diminuições consecutivas e contemporâneas de PC e PAS. Portanto, um padrão PC-PAS de origem barorreflexa é caracterizado por rampas PC e PAS de mesmo sinal com um atraso entre elas igual a 0 batimentos. Além disso, alguns pré-requisitos preconizados por Bertinieri et al. (1985) foram seguidos para o processamento dos dados, tais como: variação do  $iRR > 5ms$  e da PAS  $> 1 mmHg$ ; e coeficiente de correlação  $> 0,85$ . Todos os padrões PC-PAS detectados de origem barorreflexa foram retidos nesta análise, independentemente da magnitude das variações totais ou parciais de PAS e PC e da força da associação linear entre os valores de PC e PAS (PORTA et al., 2013). A sensibilidade barorreflexa (SBR) foi calculada como a

média das inclinações das linhas de regressão da PC no PAS calculadas sobre todos os padrões PC-PAS de origem barorreflexa. O SBR foi positivo por definição e expresso em  $\text{ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ . A percentagem de padrões PC-PAS de origem barorreflexa em relação à quantidade total de esquemas PC-PAS (SEQ%) também foi avaliada e tomada como uma medida do grau de envolvimento do controle barorreflexo cardíaco. Por definição, o SEQ% variou entre 0 e 100.

### 2.1.2 Análise estatística

A análise de variância *One-Way*, ou análise de variância unidirecional de Kruskal-Wallis, quando apropriado, foi aplicada para testar a presença de diferenças significativas entre as variáveis contínuas de caracterização reportadas na Tabela 1. O teste do  $\chi^2$  foi aplicado em marcadores de classificação funcional aeróbica. A análise de variância *Two-Way* de medidas repetidas (teste de Holm-Sidak para comparações múltiplas) foi aplicada a índices de variabilidade para detectar o efeito do treinamento, dada a mesma condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) e a resposta ao desafio postural, dado o status do treinamento (por exemplo, PRÉ ou PÓS). O teste t pareado, ou teste de Wilcoxon, se apropriado, foi aplicado para testar a diferença de marcadores absolutos de variação PÓS-PRÉ calculados durante ORTO versus os calculados no REP. Nenhuma análise estatística formal foi realizada entre os diferentes grupos (isto é, SHAM, MIP60 e CIP) e a comparação entre os diferentes grupos foi qualitativa e baseada na observação das significâncias detectadas pela abordagem de medidas repetidas bidirecionais mencionada anteriormente. Os dados contínuos foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e os dados categóricos como número, com a percentagem entre parênteses. A análise estatística foi realizada utilizando um programa estatístico comercial (Sigmaplot, v.14.0, Systat Software, Inc., Chicago, IL, EUA). O valor de  $p < 0,05$  sempre foi considerado estatisticamente significativo.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 Características clínicas na linha de base e efeitos do TMI

As características na linha de base dos grupos SHAM, MIP60 e CIP estão resumidas na Tabela 1. Os grupos SHAM, MIP60 e CIP foram homogêneos em termos de idade, altura, peso, índice de massa corporal, pico de  $\text{VO}_2$ ,  $\text{PI}_{\text{MÁX}}$ ,  $\text{PE}_{\text{MÁX}}$  e classificação funcional aeróbica de acordo com a *American Heart Association*. De acordo

com os valores individuais da  $PI_{MÁX}$  e do  $PE_{MÁX}$ , os sujeitos não mostraram nenhum sinal de fraqueza respiratória ou fadiga muscular inspiratória, tanto nas sessões PRÉ, PÓS ou intermediárias.

**Tabela 1.** Características clínicas na linha de base dos grupos SHAM, MIP60 e CIP.

Parâmetros	SHAM (n=9)	MIP60 (n=10)	CIP (n=11)	P
Idade [anos]	29 ± 5	32 ± 7	29 ± 6	0.551
Altura [m]	1.79 ± 0.04	1.77 ± 0.06	1.77 ± 0.05	0.663
Massa Corporal [kg]	74.91 ± 10.91	75.04 ± 7.56	76.05 ± 10	0.957
Índice de massa corpórea [kg·m <sup>-2</sup> ]	23.51 ± 3.91	24.01 ± 1.81	24.22 ± 2.77	0.863
VO <sub>2pico</sub> [ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> ]	42.03 ± 8.49	47.97 ± 9.06	51.17 ± 11.69	0.141
PI <sub>máx</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	148.22 ± 11.13	158 ± 24.87	146.18 ± 14.81	0.302
PI <sub>máx</sub> predito [%]	131.66 ± 4.04	129.62 ± 5.64	131.88 ± 5.27	0.551
PE <sub>máx</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	166.44 ± 31.02	171 ± 29.14	186 ± 37.51	0.416
PE <sub>máx</sub> predito [%]	141.36 ± 4.09	139.30 ± 5.71	141.59 ± 5.34	0.551
FR [rpm]	15.8 ± 3.7	18.3 ± 4.5	17 ± 3.6	0.433
<b>Classificação funcional aeróbica de acordo com a AHA</b>				
Muito fraco	-	-	-	-
Fraco	1 (11)	-	-	-
Regular	2 (22)	2 (20)	2 (18)	>0.05
Bom	4 (45)	5 (50)	4 (36)	>0.05
Excelente	2 (22)	3 (30)	5 (46)	>0.05

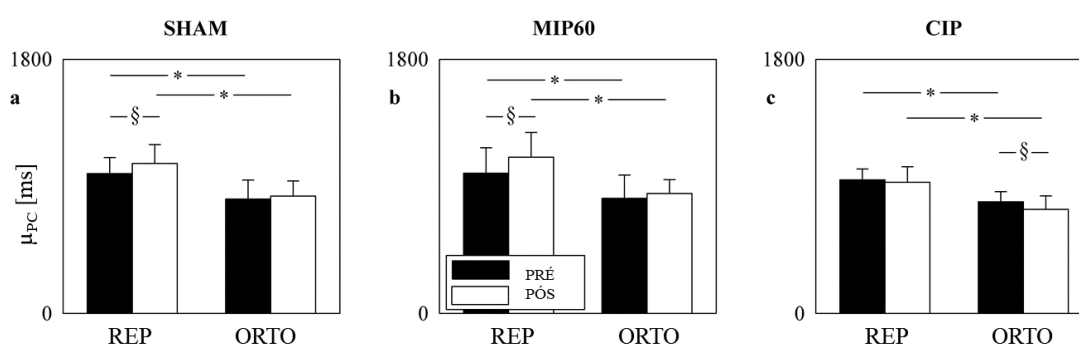
SHAM: sham TMI; PI<sub>máx</sub>: pressão inspiratória máxima; MIP60: TMI realizado em 60% da PI<sub>máx</sub>; CIP: TMI baseado na pressão inspiratória crítica; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio. PE<sub>máx</sub>: pressão inspiratória máxima; FR: frequência respiratória espontânea expressada em respirações por minutos (rpm); AHA: American Heart Association; p: probabilidade do erro do tipo I. Dados contínuos são expressos como média ± desvio padrão e variáveis categóricas como número (porcentagem).

Caracterizamos o efeito do TMI sobre o VO<sub>2PICO</sub>, PE<sub>MÁX</sub> e PI<sub>MÁX</sub> em termos de variações dos marcadores PÓS em relação aos PRÉ. As variações do VO<sub>2PICO</sub> foram semelhantes nos grupos SHAM, MIP60 e CIP, sendo 7.75 ± 2.58, 7.76 ± 2.45 e 6.22 ± 1.88 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, respectivamente. As variações da PE<sub>MÁX</sub> não foram significativamente diferentes entre os tipos de TMI, sendo respectivamente 12.00 ± 35.46, 26.00 ± 45.95 e 24.78 ± 30.16 cmH<sub>2</sub>O nos grupos SHAM, MIP60 e CIP. O efeito do

treinamento foi evidente sobre a  $PI_{MÁX}$  nos grupos MIP60 e CIP (ou seja,  $44.60 \pm 17.42$  e  $59.45 \pm 23.29$  cmH<sub>2</sub>O) em comparação com o SHAM (ou seja,  $23.22 \pm 14.17$  cmH<sub>2</sub>O) com as variações da  $PI_{MÁX}$  após o treinamento CIP significativamente maiores do que aquelas após o treinamento com SHAM.

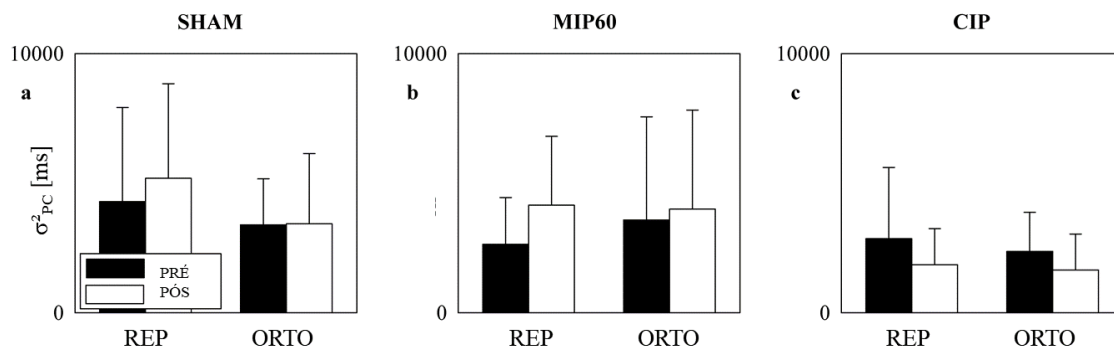
### 3.2 Marcadores de variabilidade do PC no domínio do tempo

Os gráficos de barras verticais agrupados mostrados na Figura 4 relatam  $\mu_{PC}$  computados nos grupos SHAM (Fig.4a), MIP60 (Fig.4b) e CIP (Fig.4c) nas sessões PRÉ (barras pretas) e PÓS (barras brancas) como uma função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO). Todos os grupos responderam ao desafio ortostático, diminuindo a  $\mu_{PC}$  e esse resultado foi observado nas sessões PRÉ e PÓS. O treinamento aumentou  $\mu_{PC}$  e esse efeito foi visível no REP nos grupos SHAM e MIP60. Notavelmente, esse resultado desapareceu durante o ORTO. Por outro lado, no grupo CIP, o efeito do treinamento na  $\mu_{PC}$  não foi evidente no REP e, notavelmente, durante o ORTO  $\mu_{PC}$  foi menor no PÓS em comparação ao PRÉ.



**Figura 4.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $\mu_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REP dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0.05$ . O símbolo § indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao PRÉ dentro da condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) com  $p < 0,05$ .

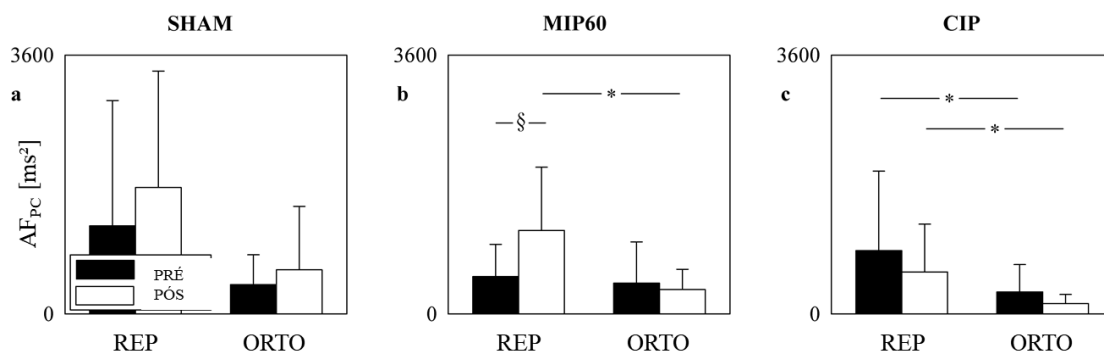
A Figura 5 tem a mesma estrutura da Fig. 4, mas mostra  $\sigma^2_{PC}$ . Esse parâmetro não mudou com o status do treinamento (ou seja, PRÉ e PÓS) ou com a condição experimental (ou seja, REP e ORTO). Esta conclusão foi realizada independentemente do tipo de treinamento, ou seja, SHAM (Fig.5a), MIP60 (Fig.5b) e CIP (Fig.5c).



**Figura 5.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $\sigma^2_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

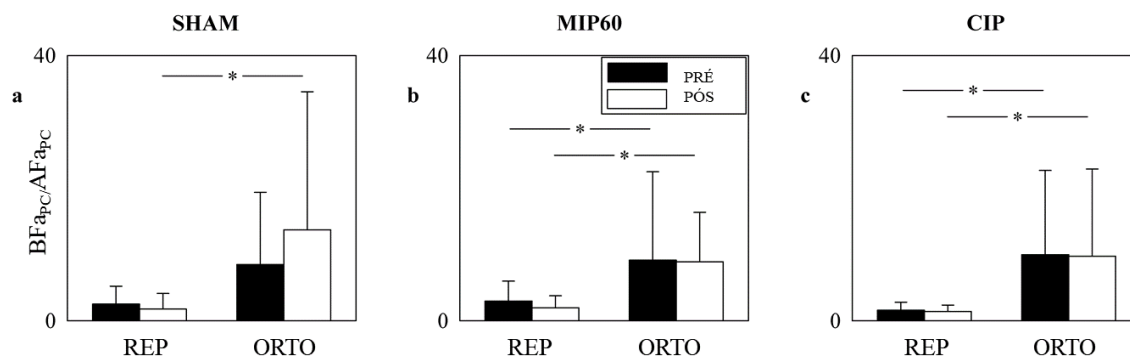
### 3.3 Marcadores de variabilidade da PC no domínio da frequência

A Figura 6 tem a mesma estrutura da Fig.4, mas mostra a potência de  $AF_{aPC}$ . No grupo SHAM, os efeitos do treinamento e do desafio postural não foram visíveis (Fig.6a). No grupo CIP, o efeito do desafio postural foi evidente nas sessões PRÉ e PÓS e levou a uma diminuição do poder da  $AF_{aPC}$  em resposta ao ORTO (Fig.6c). O grupo MIP60 (Fig.6b) exibiu um poder  $AF_{aPC}$  mais alto após o treinamento durante o REP, enquanto nenhuma diferença significativa entre as sessões PRÉ e PÓS foi detectada durante o ORTO. Além disso, no mesmo grupo, a diminuição esperada do poder da  $AF_{aPC}$  em resposta ao ORTO foi visível apenas na sessão PÓS.



**Figure 6.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram o  $AF_{aPC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REP dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0,05$ . O símbolo § indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao PRÉ dentro da condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) com  $p < 0,05$ .

A Figura 7 tem a mesma estrutura da Fig.4, mas mostra o marcador BF<sub>APC</sub>/AF<sub>APC</sub>. O efeito do estímulo ortostático foi visível nas sessões PRÉ e PÓS no grupo MIP60 e CIP e apenas na sessão PÓS no grupo SHAM. Por outro lado, atribuída à condição experimental (isto é, REP ou ORTO) o marcador BF<sub>APC</sub>/AF<sub>APC</sub> permaneceu inalterado durante o PÓS em comparação com o PRÉ e esse achado foi independente do grupo de TMI.

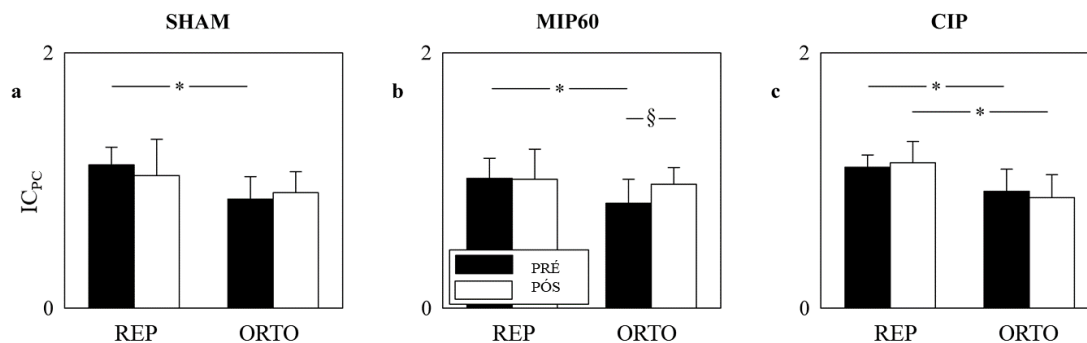


**Figura 7.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram BF<sub>APC</sub>/AF<sub>APC</sub> antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REP dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0,05$ .

### 3.4 Marcadores de complexidade de variabilidade do PC

A Figura 8 tem a mesma estrutura da Fig.4, mas mostra o IC<sub>PC</sub>. A diminuição esperada da complexidade durante o ORTO foi evidente nas sessões PRÉ e PÓS apenas no grupo CIP (Fig.8c). Nos grupos SHAM (Fig.8a) e MIP60 (Fig.8b), o IC<sub>PC</sub> diminuiu em resposta ao ORTO apenas na sessão PRÉ, enquanto o ORTO não afetou o IC<sub>PC</sub> no momento PÓS. Notavelmente, no grupo MIP60 durante o ORTO, o IC<sub>PC</sub> foi maior PÓS em comparação a condição PRÉ, enquanto nos grupos SHAM e CIP durante o ORTO a complexidade da variabilidade do PC foi semelhante antes e após o treinamento. No REP, o efeito do treinamento não foi visível, independentemente do grupo de treinamento.

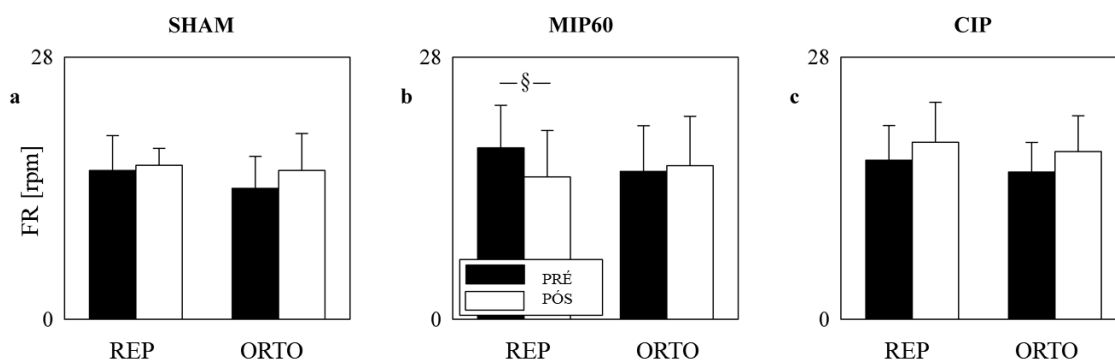




**Figura 8.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $CI_{PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REP dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0,05$ . O símbolo § indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao PRÉ dentro da condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) com  $p < 0,05$ .

#### Modificações da FR com o TMI

A Figura 9 tem a mesma estrutura da Fig.4, mas mostra a FR. Nos grupos SHAM (Fig.9a) e CIP (Fig.9c), a FR permaneceu inalterada, independentemente da condição experimental e do status do treinamento. O treinamento MIP60 (Fig.9b) levou a uma diminuição da FR no REP, enquanto nenhum efeito do treinamento foi visível durante o ORTO. No mesmo grupo, o desafio postural não alterou a FR independentemente do momento.



**Figura 9.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram FR antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo § indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao PRÉ dentro da condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) com  $p < 0,05$ .

### 3.5 Análise da variabilidade da PAS e barorreflexo cardíaco

A Tabela 2 mostra marcadores no domínio do tempo e da frequência da variabilidade da PAS (ou seja,  $\mu_{PAS}$ ,  $\sigma^2_{PAS}$  e  $BF_{aPAS}$ ), bem como a caracterização do barorreflexo cardíaco realizado pelos índices SBR e SEQ%. Nenhuma das variáveis mudou durante o PÓS em comparação com o PRÉ e esta conclusão foi realizada independentemente do grupo (ou seja, SHAM, MIP60 e CIP). Somente o efeito do desafio ortostático foi visível. Mais especificamente, no grupo SHAM durante o ORTO, o poder da  $BF_{aPAS}$  aumentou durante as sessões PRÉ e PÓS e o SBR diminuiu apenas no PRÉ, no grupo MIP60 durante o ORTO, os índices  $\sigma^2_{PAS}$ ,  $BF_{aPAS}$  e SEQ% aumentaram, enquanto o SBR diminuiu independentemente do status do treinamento no grupo CIP, o poder  $BF_{aPAS}$  e o SEQ% aumentaram, enquanto o SBR diminuiu durante as sessões PRÉ e PÓS. O status do treinamento e a condição experimental não afetaram a  $\mu_{PAS}$  independentemente do grupo.

**Tabela 2.** Marcadores da PAS e índices do controle barorreflexo cardíaco nos grupos SHAM, MIP60 e CIP.

Índices	Condição experimental	SHAM		MIP60		CIP	
		REP	ORTO	REP	ORTO	REP	ORTO
$\mu_{PAS}$ [mmHg]	PRÉ	111 ± 17	104 ± 16	112 ± 14	116 ± 18	110 ± 9	109 ± 14
	PÓS	98 ± 38	95 ± 39	112 ± 23	114 ± 24	113 ± 16	115 ± 16
$\sigma^2_{PAS}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	PRÉ	32 ± 22	52 ± 20	15 ± 5	41 ± 20*	23 ± 13	29 ± 12
	PÓS	36 ± 25	38 ± 30	23 ± 13	46 ± 29*	30 ± 16	39 ± 25
$BF_{aPAS}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	PRÉ	9.7 ± 11	22 ± 11*	5 ± 5	24.6 ± 21*	5 ± 6	16.4 ± 13*
	PÓS	6.6 ± 7	19.4 ± 18*	5.7 ± 6	26 ± 24*	6.2 ± 9.6	13.7 ± 11*
SBR [ms·mmHg <sup>-1</sup> ]	PRÉ	19.7 ± 7.3	9.1 ± 4*	18.6 ± 6.1	9.1 ± 5.5*	20.3 ± 10	9.3 ± 3.4*
	PÓS	20.4 ± 11.7	12.7 ± 6.9	17.9 ± 8.4	9.3 ± 4*	17.7 ± 8	6.5 ± 2.3*
SEQ%	PRÉ	7 ± 8.9	11.5 ± 8.2	5.6 ± 5.6	14 ± 6.7*	4.2 ± 3	13.1 ± 7.9*
	PÓS	3.3 ± 3.4	10.2 ± 6.7	4.5 ± 4.9	15.9 ± 10.6*	4.4 ± 2.5	12.7 ± 8.2*

SHAM: sham TMI; PImáx: pressão inspiratória máxima; MIP60: TMI realizado a 60% da PImáx; CIP: TMI baseado na pressão inspiratória crítica; REP: repouso em posição supina; ORTO: durante mudança postural ativa; PRÉ: antes do treino; PÓS: após o treino; PAS: pressão arterial sistólica;  $\mu_{SAP}$ : PAS média;  $\sigma^2_{SAP}$ : variância da PAS; BF: baixa frequência;  $BF_{aPAS}$ : banda de BF das séries de PAS expressadas em valores absolutos; SBR: sensibilidade barorreflexa computado via método da sequência; SEQ%: porcentagens de padrões de origem barorreflexa. Dados estão apresentados como média ± desvio padrão. O símbolo \* indica  $p < 0.05$  vs REP dentro do mesmo período de análise (ou seja, PRÉ ou PÓS) atribuído ao grupo de treinamento.

### 3.6 Variações PÓS-PRÉ dos marcadores de variabilidade cardiovascular

A variação absoluta do PÓS-PRÉ ( $\Delta$ ) de todos os índices de variabilidade foi relatada na Tabela 3. Uma resposta significativa ao ORTO foi detectada nos índices  $\Delta\mu_{PC}$ ,

$\Delta AF_{PC}$  e  $\Delta IC_{PC}$  no grupo MIP60 e no caso de  $\Delta \mu_{PC}$  no grupo CIP. Essas diferenças de ORTO-REP foram principalmente a consequência do efeito bradicárdico do grupo MIP60 durante o REP, o efeito taquicárdico do grupo CIP durante o ORTO, o notável aumento da  $AF_{PC}$  no REP induzido pelo treinamento MIP60 e o aumento relevante do  $IC_{PC}$  durante o ORTO induzido pelo MIP60. Nenhum dos marcadores restantes sofreram variações em resposta ao ORTO e esse resultado foi mantido independentemente do tipo de TMI.

**Tabela 3.** Variações PÓS-PRE dos marcadores de variabilidade cardiovascular nos grupos SHAM, MIP60 e CIP.

Variação	SHAM		MIP60		CIP	
	REP	ORTO	REP	ORTO	REP	ORTO
$\Delta \mu_{PC}$ [ms]	72.1 ± 92.7	21.3 ± 101.5	112.6 ± 117.4	34.1 ± 125.8*	-17.8 ± 89.1	-53.4 ± 58.5*
$\Delta \sigma^2_{PC}$ [ms <sup>2</sup> ]	901.4 ± 3124.6	39.2 ± 2397.3	1508.1 ± 1416.2	417.7 ± 3362.6	-1003.7 ± 2108.2	-719.8 ± 1553.9
$\Delta AF_{PC}$ [ms <sup>2</sup> ]	533.7 ± 1404	206.4 ± 654	639.9 ± 813.1	-89.3 ± 585*	-297.2 ± 754.8	-162.265 ± 297.6
$\Delta BF_{PC}/AF_{PC}$	-0.7 ± 3.0	5.2 ± 24.4	-0.9 ± 1.8	-0.2 ± 15.1	-0.2 ± 1.2	-0.2 ± 17.8
$IC_{PC}$	-0.08 ± 0.3	0.05 ± 0.1	-0.01 ± 0.1	0.18 ± 0.2*	0.04 ± 0.1	-0.05 ± 0.1
$\Delta \mu_{PAS}$ [mmHg]	-13.4 ± 49.7	-9.4 ± 39	-0.8 ± 17.6	-2.2 ± 24	3.2 ± 16.8	5.7 ± 22.5
$\Delta \sigma^2_{PAS}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	3.6 ± 16.3	-13.9 ± 36.7	8 ± 12.4	5.8 ± 31.2	7.1 ± 19.9	10.3 ± 43.2
$\Delta L_{FAPAS}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	-3.1 ± 7.2	-2.6 ± 17.7	0.7 ± 2.3	1.4 ± 27.6	1.2 ± 4.3	-2.7 ± 7.0
$\Delta BRS$ [ms·mmHg <sup>-1</sup> ]	0.7 ± 12.9	3.6 ± 7.7	-0.7 ± 11.5	0.2 ± 3.7	-2.6 ± 15.2	-2.8 ± 3.5
$\Delta SEQ\%$	-3.7 ± 9.6	-1.3 ± 12.6	-1.1 ± 5.5	1.9 ± 9.2	0.2 ± 3.8	-0.4 ± 5.7

TMI: treinamento muscular inspiratório; SHAM: sham TMI; MIP60: TMI realizado a 60% da  $P_{Imáx}$ ; CIP: TMI baseado na pressão crítica inspiratory pressure; REP: repouso em posição supina; ORTO: durante mudança postural ativa; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; PC: período cardíaco; PAS: pressão arterial sistólica;  $\Delta \mu_{PC}$ : variação da média do PC;  $\Delta \sigma^2_{PC}$ : Variação da variância do PC;  $\Delta AF_{PC}$ : variação da potência AF da série PC expressa em unidades absolutas;  $BF_{PC}$ : Potência BF da série do PC expressa em unidades absolutas;  $\Delta BF_{PC}/AF_{PC}$ : variação da proporção de  $BF_{PC}$  para  $AF_{PC}$ ;  $IC_{PC}$ : índice de complexidade calculado sobre a série PC;  $\Delta \mu_{PAS}$ : variação da média PAS;  $\Delta \sigma^2_{PAS}$ : variação da variância PAS;  $\Delta L_{FAPAS}$ : variação da potência BF da série PAS expressa em unidades absolutas.  $\Delta BRS$ : variação da sensibilidade barorreflexa;  $\Delta SEQ\%$ : variação da porcentagem de padrões de origem barorreflexa. As variações são calculadas como PÓS menos o índice PRÉ. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. O símbolo \* indica  $p < 0.05$  vs REP atribuído ao grupo de treinamento.

## 4 DISCUSSÃO

Embora estudos anteriores tenham relatado efeitos positivos do TMI de intensidade moderada sobre o desempenho dos atletas (HAJGHANBARI et al., 2013; KARSTEN et al., 2018), este é o primeiro estudo que avalia as influências crônicas do TMI no controle cardiovascular de atletas e como esses efeitos dependem da intensidade. Os principais achados deste estudo podem ser resumidos da seguinte forma: i) o treinamento MIP60 induziu bradicardia e uma ASR mais importante no REP, além de uma maior complexidade de controle cardíaco durante o ORTO; ii) o efeito do

treinamento SHAM foi mais limitado porque foi capaz de evocar exclusivamente bradicardia no REP; iii) o treinamento da CIP não produziu bradicardia no REP e, inversamente, uma taquicardia foi observada durante o ORTO; iv) diferentemente do treinamento MIP60, a ASR e a complexidade do controle autonômico cardíaco permaneceram inalteradas no grupo CIP; v) independentemente da intensidade do exercício, o TMI não afetou marcadores de regulação vascular derivados da variabilidade da PAS e controle barorreflexo cardíaco.

#### *4.1 Controle autonômico cardíaco em atletas*

Resultados controversos estão presentes na literatura sobre controle autonômico cardíaco em atletas, com base na análise da variabilidade do PC. Alguns estudos encontraram modificações do poder da AF<sub>PC</sub> em atletas de resistência e interpretaram esse achado como consequência de uma maior modulação vagal (AL-ANI et al., 1996; SHIN et al., 1997). Outros estudos, apesar de confirmarem bradicardia em repouso em atletas, não identificaram a influência do treinamento na variabilidade do PC em REP e durante uma manobra postural em comparação à população sedentária (MARTINELLI et al., 2005). Esses achados controversos sugerem que a bradicardia em repouso em atletas pode estar mais relacionada a modificações no tônus autonômico (ou seja, valor médio da atividade autonômica) (COOTE; WHITE, 2015) do que alterações na modulação autonômica (ou seja, variabilidade da taxa de disparo em relação ao valor médio) (MALIK et al., 2019; TULPPO et al., 1996). No entanto, mesmo fatores não-autonômicos podem explicar bradicardia em repouso e aumento da magnitude da variabilidade do PC em atletas: de fato, a regulação negativa da corrente das células marcapasso (D'SOUZA; SHARMA; BOYETT, 2015) pode explicar as adaptações pós-treinamento da frequência cardíaca intrínseca (STEIN et al., 2002) e a influência do tônus autonômico na velocidade do potencial da membrana celular do marcapasso cardíaco para atingir o limiar (BOYETT; WANG; D'SOUZA, 2019) apoia a associação positiva entre  $\mu_{PC}$  e  $\sigma^2_{PC}$ , independentemente da magnitude das perturbações autonômicas. Essas controversas pedem a investigação do controle autonômico cardíaco em atletas, com ênfase especial em discutir se eventuais modificações dos marcadores de variabilidade do PC são mais compatíveis com fatores autonômicos ou não-autonômicos, com modificações da atividade neural tônica ou variabilidade sobre o valor médio e o papel desempenhado pela intensidade do treinamento. Essa investigação foi realizada através de um projeto longitudinal, controlado, avaliando o efeito do TMI enquanto monitorava modificações

da FR como um possível fator de confusão (CLARK; VON EULER, 1972; MALIK et al., 1996). O cálculo de marcadores típicos do controle vascular, como o poder da  $BF_{APAS}$  e os índices de regulação do barorreflexo, também são relatados para fornecer uma imagem mais completa sobre o efeito do TMI na função autonômica.

#### *4.2 Efeitos do treinamento SHAM nos marcadores de variabilidade cardiovascular*

Embora a intensidade do treinamento SHAM seja mínima (6 cmH<sub>2</sub>O) e não produza modificações significantes da  $PI_{MÁX}$ , um aumento de  $\mu_{PC}$  foi observado no REP. Notavelmente, o  $\mu_{PC}$  é um marcador exclusivo de variabilidade do PC que foi afetado pelo treinamento SHAM. A descoberta é incompatível com a simples relação geométrica que liga os índices de variabilidade do PC a  $\mu_{PC}$  (BOYETT; WANG; D'SOUZA, 2019) e/ou com modificações das modulações vagais e simpáticas induzidas pelo treinamento (MALIK et al., 2019; PAGANI et al., 1986; POMERANZ et al., 1985). Sugerimos que o TMI de intensidade mínima possa ser suficiente para induzir um aumento pequeno, mas significativo, do tônus vagal médio e/ou diminuição da atividade vagal simpática direcionada ao nó sinusal (COOTE; WHITE, 2015) e/ou modificações da atividade das células marcapasso cardíacas (D'SOUZA; SHARMA; BOYETT, 2015; STEIN et al., 2002). Isso possivelmente seja devido aos efeitos da respiração controlada e mudanças do padrão respiratório durante as sessões de treinamento. A influência limitada do SHAM nos marcadores de VPC, ou seja, a ausência de modificações nos índices que refletem a modulação simpática e parassimpática cardíaca, bem como a ausência de modificações da SBR e na FR indicam que o treinamento com SHAM tem um impacto muito limitado no controle cardiovascular (BERNARDI et al., 2001b; PAGANI et al., 1986; PARATI et al., 1988; PITZALIS et al., 1998; POMERANZ et al., 1985).

#### *4.3 Efeitos do treinamento MIP60 nos marcadores de variabilidade cardiovascular*

Confirmamos que mesmo um TMI de intensidade moderada tende a aumentar a  $PI_{MÁX}$  em comparação com o SHAM, contudo sem afetar o  $VO_{2pico}$  em atletas (KARSTEN et al., 2018). Além disso, este estudo prova que o TMI de intensidade moderada produz bradicardia significativa no REST, acompanhado pelo aumento significativo do índice  $AF_{APC}$  e por um  $BF_{APAS}$  e SBR invariáveis. Esse achado sugere que o MIP60 promove alterações na modulação autonômica e na amplitude de suas flutuações batimento a batimento que leva a uma ação mais dominante do ramo vagal

sobre o simpático, na ausência de qualquer modificação da regulação barorreflexa cardíaca (COOTE; WHITE, 2015; MALIK et al., 2019; POMERANZ et al., 1985). Portanto, concluímos que essa prática de treinamento parece ser valiosa quando a predominância simpática precisa ser limitada (FERREIRA et al., 2013; JONES; SANGTHONG; PACHIRAT, 2010; MELLO et al., 2012) ou uma tendência à hiperatividade simpática é presente (RODRIGUES et al., 2018), contudo sem efeitos na melhora do controle barorreflexo.

Alguns estudos associaram uma melhora na magnitude da variabilidade do PC no REP à melhores resultados em um teste de resistência intermitente (PEREIRA et al., 2019), sugerindo uma associação positiva entre controle vagal e desempenho físico. No entanto, a diminuição da FR no REP no PÓS treino, pode ter contribuído para o aumento observado da potência da AFa<sub>PC</sub>, dada a característica *low-pass* da função de transferência do nó sinusal (BROWN et al., 1993). Além disso, os efeitos de mecanismos não-autonômicos, como modificações do funcionamento cardíaco no nível das células do marcapasso do nó sinusal, não puderam ser descartados, dado o possível impacto do treinamento na regulação da atividade das células do marcapasso cardíaco (D'SOUZA; SHARMA; BOYETT, 2015; STEIN et al., 2002) e as alterações significativas consensuais da  $\mu_{PC}$  e potência AFa<sub>PC</sub> (BOYETT; WANG; D'SOUZA, 2019). Mecanismos adicionais podem ter desempenhado um papel na determinação das modificações observadas no poder da AFa<sub>PC</sub>. O treinamento MIP60 pode ter um acoplamento cardiorrespiratório potencializado (ELSTAD et al., 2018), promovendo modificações na conexão respiratória central (ECKBERG, 2003; KM, 1995; PORTA et al., 2012a) e melhorando a ação dos circuitos receptores ativados por estiramento atrial e pulmonar aferentes no gerador de ritmo respiratório central e no impulso simpático central (CRYSTAL; SALEM, 2012; SEALS D R; SUWARNO N O; DEMPSEY J A, 1990; TAHA et al., 1995). Além disso, o TMI atenua o metaborreflexo do músculo respiratório humano, aumentando a força muscular respiratória e reduzindo a fadiga muscular inspiratória (WITT et al., 2007). Como a ativação metaborreflexa induzida pela inspiração com uma resistência externa, resulta em maior atividade nervosa simpática muscular, frequência cardíaca e pressão arterial média e menor fluxo sanguíneo nos membros em repouso (ST CROIX et al., 2000; WITT et al., 2007), a fadiga muscular respiratória reduzida após o TMI pode ter contribuído para produzir algum efeito crônico no tônus autonômico basal, levando à redução do impulso simpático e à melhora do controle vagal (DE ABREU et al., 2017; KARSTEN et al., 2018; ST CROIX et al., 2000;

WITT et al., 2007). Este mecanismo tem sido defendido para explicar a melhora do controle cardiovascular basal e da função autonômica observada após TMI em populações patológicas (DALL'AGO et al., 2006; DEMPSEY et al., 2006; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; NEVES et al., 2012; SÁNCHEZ RIERA et al., 2001; SILVA; MOSTARDA; LOPES, 2013). Observamos que o valor invariável da SBR, fato que exclui que o aumento da  $AF_{aPC}$  observado após o treinamento com MIP60 poderia ser a consequência da melhoria do componente mecânico barorreflexo (ASLAN et al., 2016; BERNARDI et al., 2001b; DEBOER; KAREMAKER; STRACKEE, 1987; STUDINGER; GOLDSTEIN; TAYLOR, 2007) resultante da maior solicitação de áreas sensíveis ao alongamento impostas por uma respiração mais profunda que leva a maiores alterações do retorno venoso e, por sua vez, variações mais importantes do volume sistólico (TOSKA; ERIKSEN, 1993).

No grupo MIP60, o  $IC_{PC}$  aumentou durante ORTO na sessão PÓS. Esse aumento nos impediu de observar, após o treinamento do MIP60, a diminuição esperada do  $IC_{PC}$  em resposta ao ORTO (PORTA et al., 2012b; TAKAHASHI et al., 2012). Por outro lado, essa redução foi visível na sessão PRÉ. Como a complexidade do controle cardíaco diminui durante a ativação simpática e a retirada vagal como resultado da presença mais limitada de oscilações mais rápidas na dinâmica da variabilidade do PC (PORTA et al., 2007, 2012b; TAKAHASHI et al., 2012), o aumento da  $IC_{PC}$  durante o ORTO na sessão PÓS, pode indicar que os atletas após o treinamento MIP60 pode lidar com o desafio postural com um menor grau de ativação simpática e retirada vagal em comparação com a sessão PRÉ. Essa mudança pode ser acompanhada de uma melhoria do desempenho físico. De fato, um estudo anterior encontrou uma associação entre o aumento limitado da modulação simpática durante o *head-up tilt test* e a melhor capacidade de trabalho em atletas, enquanto a maior magnitude da  $AF_{aPC}$  no REP estava relacionada a capacidade de melhorar ainda mais o  $VO_{2pico}$  (HEDELIN; BJERLE; HENRIKSSON-LARSÉN, 2001) e o desempenho em teste de resistência intermitente (PEREIRA et al., 2019). Notavelmente, o aumento da  $IC_{PC}$  durante ORTO na sessão PÓS foi observado na presença de nenhuma modificação dos outros marcadores de variabilidade do PC, sugerindo que esse resultado possa ser atribuído principalmente a alterações na dinâmica dos controles vagais e simpáticos (MALIK et al., 2019; PAGANI et al., 1986; POMERANZ et al., 1985; TULPPO et al., 1996), embora não seja provável que fatores adicionais tenham desempenhado algum papel (BOYETT; WANG; D'SOUZA, 2019; COOTE; WHITE, 2015; D'SOUZA; SHARMA; BOYETT, 2015; STEIN et al., 2002).

#### *4.4 Efeitos do treinamento CIP nos marcadores de variabilidade cardiovascular*

Conforme comprovado em KARSTEN et al. (2018), o TMI de alta intensidade melhora significativamente a  $PI_{MÁX}$ , sem alterar a  $PE_{MÁX}$  e  $VO_{2pico}$  em atletas de resistência. Apesar das modificações significativas da  $PI_{MÁX}$  em comparação com a SHAM, confirmadas no presente estudo, nossos dados sugerem que o TMI de alta intensidade, como o treinamento CIP, não produziu nenhuma modificação significativa dos marcadores de variabilidade PC e PAS, bem como, dos índices barorreflexos durante REP e ORTO. Esse resultado sugere que o TMI na intensidade máxima que pode ser mantida pelo sujeito durante uma sessão de treinamento sem sofrer fadiga muscular inspiratória (REHDER-SANTOS et al., 2019) é útil para aumentar a força muscular inspiratória, mas é ineficaz para produzir modificações na modulação autonômica cardiovascular e regulação barorreflexa (MALIK et al., 2019; POMERANZ et al., 1985; TULPPO et al., 1996). Esse resultado pode ser devido ao aumento da pressão intratorácica associada à carga respiratória de alta intensidade durante as sessões da CIP. Esse aumento pode ter promovido uma redução do retorno venoso, levando a uma ativação simpática aguda mediada por barorreflexo e a uma retirada vagal para compensar a queda da pressão arterial (ARCHIZA et al., 2013). Essa resposta autonômica, resultando em um aumento mais limitado dos marcadores de variabilidade da ASR e PC durante as sessões da CIP em comparação ao TMI de menor intensidade (ARCHIZA et al., 2013), pode ter induzido algumas adaptações crônicas do controle cardiovascular que impediram o aprimoramento do acoplamento cardiorrespiratório e modificações na rede respiratória central. Assim como o treinamento com MIP60, um TMI em alta intensidade deixou o controle barorreflexo cardíaco não modificado. De fato, o aumento da pressão intratorácica durante o treinamento da CIP pode ter contribuído para a incapacidade do TMI em produzir uma solicitação eficaz do componente mecânico do barorreflexo cardíaco e em desencadear adaptações de seus componentes neurais (ASLAN et al., 2016; STUDINGER; GOLDSTEIN; TAYLOR, 2007).

Alguns efeitos do treinamento da CIP na  $\mu_{PC}$  foram visíveis e essas influências assumiram a forma de uma resposta mais taquicárdica ao ORTO. Esse achado pode indicar a necessidade de um tônus simpático maior para lidar com o desafio postural e uma resposta mais reativa do controle simpático ao estresse postural, após o treinamento. Esse resultado não pode ser explicado como consequência de algumas adaptações das correntes iônicas do marcapasso cardíaco (D'SOUZA; SHARMA; BOYETT, 2015; ST



CROIX et al., 2000) e/ou modificações do tônus vagal basal (COOTE; WHITE, 2015), porque o  $\mu_{PC}$  não foi modificado no REP. Notavelmente, as modificações pós-treinamento da  $\mu_{PC}$  durante o ORTO ocorrem na ausência de qualquer alteração de outros índices de variabilidade do PC, sugerindo que os marcadores de variabilidade da  $\mu_{PC}$  e do PC fornecem informações complementares (MALIK et al., 2019; POMERANZ et al., 1985; TULPPO et al., 1996), apesar de relações triviais (BOYETT; WANG; D'SOUZA, 2019). Embora os efeitos crônicos do treinamento de alta intensidade permaneçam amplamente inexplorados, esse achado está alinhado com estudos que identificaram possíveis sinais de hiperatividade simpática em resposta ao treinamento físico de alta intensidade (DALLA VECCHIA et al., 2019; IELLAMO et al., 2002).

#### *4.5 Limitações do estudo e desdobramentos futuros*

Uma das principais limitações do estudo é o pequeno tamanho da amostra que impediu uma comparação quantitativa formal de marcadores de controle autonômico derivados de grupos que executam diferentes tipos de TMI. Um tipo de TMI realizado em um grupo único de tamanho maior pode ser explorado para avaliar a evolução dos índices computados em função do tempo na sessão PÓS para entender melhor se o efeito do treinamento foi mantido ao longo do tempo. Sabe-se que a diminuição da FR é acompanhada pelo aumento da ASR (BROWN et al., 1993) e que a lentidão da respiração pode produzir modificações nos controles barorreflexo e quimiorreflexo que, por sua vez, podem afetar a magnitude das flutuações do PC (BERNARDI et al., 2001a, 2001b; PITZALIS et al., 1998). Como a FR não foi alterada pelo TMI, as modificações observadas no controle autonômico cardíaco não puderam ser explicadas pelas variações da FR. No entanto, este estudo monitorou apenas a FR. Estudos futuros devem considerar variáveis adicionais relevantes para o sistema respiratório, como volume corrente, razão entre tempo inspiratório e expiratório e dióxido de carbono final, para entender se, suas alterações podem explicar as modificações relatadas nos parâmetros de variabilidade do PC. Mesmo variáveis não respiratórias adicionais, como parâmetros relacionados ao enchimento cardíaco e ejeção ventricular, devem ser monitoradas em estudos futuros para favorecer o esclarecimento de mecanismos que conduzem as adaptações crônicas do controle autonômico cardíaco ao TMI.

## **5 CONCLUSÃO**

Nossos achados sustentam que o TMI, quando realizado em intensidade moderada, pode promover um controle vagal aprimorado em condições de repouso, bem como um menor recrutamento da via simpática durante o desafio ortostático. Essa melhoria do controle autonômico cardíaco pode ter consequências positivas sobre o desempenho em atletas, pois pode aumentar a variedade de respostas do controle cardíaco aos desafios que evocam uma resposta simpática, como as típicas do exercício físico. Além disso, essas melhorias podem ser particularmente desejáveis em populações patológicas, as quais apresentam sinais de hiperatividade simpática e/ou hipotensão postural como consequência de um alto tônus simpático basal, e em população idosa saudável para neutralizar o efeito do envelhecimento sobre o sistema autonômico. Por outro lado, o TMI de alta intensidade pode ter efeitos indesejáveis em atletas, pois reduz a capacidade de lidar com estressores simpáticos, como o desafio postural e, podendo não ser recomendado em populações patológicas ou saudáveis.

#### *Declaração de financiamento*

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Brasil (FAPESP, processos: 2016 / 22215-7; 2017 / 13402-0 e 2018 / 11123-0) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, processo: 001).

#### *Contribuições dos autores*

A.M.C. concebeu e desenhou o estudo; R.M.A., P.R.-S., C.D.S., É.F.S. e C.A.S. experimentos realizados; R.M.A. e B.C. analisou os dados; R.M.A. e A.P. redigiram o manuscrito; R.M.A. e A.P. prepararam as figuras; R.M.A., A.P., P.R.-S., B.C., C.D.S., É.F.S., C.A.S. e A.M.C interpretaram os resultados; R.M.A., A.P., P.R.-S., B.C., C.D.S., É.F.S., C.A.S. e A.M.C editaram e revisaram o manuscrito; R.M.A., A.P., P.R.-S., B.C., C.D.S., É.F.S., C.A.S. e A.M.C. aprovou a versão final do manuscrito.

## **6 REFERÊNCIAS**

AL-ANI, M. et al. Changes in R-R variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 74, n. 5, p. 397–403, 1996.

ARCHIZA, B. et al. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 4, p. 401–408, ago. 2013.

ASLAN, S. C. et al. Respiratory Training Improves Blood Pressure Regulation in Individuals With Chronic Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 97, n. 6, p. 964–973, 2016.

BALADY, G. J. et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191–225, 13 jul. 2010.

BERNARDI, L. et al. Modulatory effects of respiration. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 90, n. 1–2, p. 47–56, 20 jul. 2001a.

BERNARDI, L. et al. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 12, p. 2221–2229, dez. 2001b.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.

BOYETT, M.; WANG, Y.; D'SOUZA, A. CrossTalk opposing view: Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic responsiveness is fundamentally flawed. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 10, p. 2599–2601, 2019.

BROWN, T. E. et al. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 75, n. 5, p. 2310–2317, nov. 1993.

CAMM, A. J. et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **CIRCULATION**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996.

CLARK, F. J.; VON EULER, C. On the regulation of depth and rate of breathing. **The Journal of Physiology**, v. 222, n. 2, p. 267–295, abr. 1972.

COOTE, J. H.; WHITE, M. J. CrossTalk proposal: Bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. **The Journal of Physiology**, v. 593, n. Pt 8, p. 1745–1747, 15 abr. 2015.

CRYSTAL, G. J.; SALEM, M. R. The Bainbridge and the “reverse” Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. **Anesthesia and Analgesia**, v. 114, n. 3, p. 520–532, mar. 2012.

DALLA VECCHIA, L. A. et al. Can strenuous exercise harm the heart? Insights from a study of cardiovascular neural regulation in amateur triathletes. **PLoS ONE**, v. 14, n. 5, 7 maio 2019.

DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, p. 757–763, 21 fev. 2006.

DE ABREU, R. M. et al. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, 7 set. 2017.

DEBOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. **The American Journal of Physiology**, v. 253, n. 3 Pt 2, p. H680-689, set. 1987.

DEMPSEY, J. A. et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 151, n. 2–3, p. 242–250, 28 abr. 2006.

DONG, J.-G. The role of heart rate variability in sports physiology. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1531–1536, maio 2016.

D'SOUZA, A.; SHARMA, S.; BOYETT, M. R. CrossTalk opposing view: Bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. **The Journal of Physiology**, v. 593, n. Pt 8, p. 1749–1751, 15 abr. 2015.

EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R.; FINUCANE, K. E. Inspiratory muscle performance in endurance athletes and sedentary subjects. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 6, n. 2, p. 95–104, jun. 2001.

ECKBERG, D. L. The human respiratory gate. **The Journal of Physiology**, v. 548, n. Pt 2, p. 339–352, 15 abr. 2003.

ELSTAD, M. et al. Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 315, n. 1, p. H6–H17, 01 2018.

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 61–67, 5 jun. 2013.

HAIJGHANBARI, B. et al. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1643–1663, jun. 2013.

HEDELIN, R.; BJERLE, P.; HENRIKSSON-LARSÉN, K. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 8, p. 1394–1398, ago. 2001.

IELLAMO, F. et al. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes. **Circulation**, v. 105, n. 23, p. 2719–2724, 11 jun. 2002.

JONES, C. U.; SANGTHONG, B.; PACHIRAT, O. An inspiratory load enhances the antihypertensive effects of home-based training with slow deep breathing: a randomised trial. **Journal of Physiotherapy**, v. 56, n. 3, p. 179–186, 2010.

KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 25, n. 4, p. 263–266, ago. 2015.

KARSTEN, M. et al. The effects of inspiratory muscle training with linear workload devices on the sports performance and cardiopulmonary function of athletes: A systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine**, v. 34, p. 92–104, nov. 2018.

MALIK, M. et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, 1996.

MALIK, M. et al. CrossTalk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 10, p. 2595–2598, 2019.

MARTINELLI, F. S. et al. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 38, n. 4, p. 639–647, abr. 2005.

MELLO, P. R. et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 32, n. 5, p. 255–261, out. 2012.

NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 719–727, jun. 1999.

NEVES, L. M. T. et al. Relationship between inspiratory muscle capacity and peak exercise tolerance in patients post-myocardial infarction. **Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care**, v. 41, n. 2, p. 137–145, 1 mar. 2012.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, ago. 1986.

PARATI, G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 12, n. 2, p. 214–222, ago. 1988.

PEREIRA, L. A. et al. Relationship Between Resting Heart Rate Variability and Intermittent Endurance Performance in Novice Soccer Players. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 90, n. 3, p. 355–361, set. 2019.

PITZALIS, M. V. et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. **Cardiovascular Research**, v. 38, n. 2, p. 332–339, maio 1998.

POMERANZ, B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **The American Journal of Physiology**, v. 248, n. 1 Pt 2, p. H151-153, jan. 1985.

PORTA, A. et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. **Biological Cybernetics**, v. 78, n. 1, p. 71–78, jan. 1998.

PORTA, A. et al. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 5, p. H2558–H2567, 1 nov. 2000.

PORTA, A. et al. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v. 17, n. 1, p. 015117, 1 mar. 2007.

PORTA, A. et al. Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 59, n. 3, p. 832–841, mar. 2012a.

PORTA, A. et al. Short-term complexity indexes of heart period and systolic arterial pressure variabilities provide complementary information. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 113, n. 12, p. 1810–1820, 15 dez. 2012b.

PORTA, A. et al. Are nonlinear model-free conditional entropy approaches for the assessment of cardiac control complexity superior to the linear model-based one? **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 64, n. 6, p. 1287–1296, 2017.

REHDER-SANTOS, P. et al. Critical inspiratory pressure - a new methodology for evaluating and training the inspiratory musculature for recreational cyclists: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 258, 7 maio 2019.

RODRIGUES, G. D. et al. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 6, p. 1143–1152, jun. 2018.

ROMER, L. M.; MCCONNELL, A. K. Inter-test reliability for non-invasive measures of respiratory muscle function in healthy humans. **European Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 2–3, p. 167–176, mar. 2004.

SÁNCHEZ RIERA, H. et al. Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life. **Chest**, v. 120, n. 3, p. 748–756, set. 2001.

SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **International Journal of Surgery (London, England)**, v. 9, n. 8, p. 672–677, 2011.

SEALS D R; SUWARNO N O; DEMPSEY J A. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. **Circulation Research**, v. 67, n. 1, p. 130–141, 1 jul. 1990.

- SHIN, K. et al. Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 29, n. 11, p. 1482–1490, nov. 1997.
- SOTIRIOU, P. et al. Linear and non-linear analysis of heart rate variability in master athletes and healthy middle-aged non-athletes. **Medical Engineering & Physics**, v. 35, n. 11, p. 1676–1681, nov. 2013.
- ST CROIX, C. M. et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. **The Journal of Physiology**, v. 529, n. Pt 2, p. 493–504, 1 dez. 2000.
- STEIN, R. et al. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 6, p. 1033–1038, 20 mar. 2002.
- STUDINGER, P.; GOLDSTEIN, R.; TAYLOR, J. A. Mechanical and neural contributions to hysteresis in the cardiac vagal limb of the arterial baroreflex. **The Journal of Physiology**, v. 583, n. Pt 3, p. 1041–1048, 15 set. 2007.
- TAHA, B. H. et al. Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 78, n. 2, p. 638–645, fev. 1995.
- TAKAHASHI, A. C. M. et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Internal and Emergency Medicine**, v. 7, n. 3, p. 229–235, jun. 2012.
- TOSKA, K.; ERIKSEN, M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. **The Journal of Physiology**, v. 472, p. 501–512, dez. 1993.
- TULPPO, M. P. et al. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. **The American Journal of Physiology**, v. 271, n. 1 Pt 2, p. H244–252, jul. 1996.
- VESTERINEN, V. et al. Individual Endurance Training Prescription with Heart Rate Variability. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 7, p. 1347–1354, 2016.
- WASSERMAN, K. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, 4th Edition. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 37, n. 7, 1 jul. 2005.
- WITT, J. D. et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. **The Journal of Physiology**, v. 584, n. Pt 3, p. 1019–1028, 1 nov. 2007.

## ESTUDO 3

---

### **Uma abordagem de entropia de transferência para a avaliação do impacto do treinamento muscular inspiratório sobre o acoplamento cardiorrespiratório de ciclistas amadores**

Raphael Martins de Abreu<sup>1</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>, Beatrice Cairo<sup>3</sup>, Patricia Rehder-Santos<sup>1</sup>, Claudio Donisete da Silva<sup>1</sup>, Étore De Favari Signini<sup>1</sup>, Camila Akemi Sakaguchi<sup>1</sup>, Alberto Porta<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, Brasil;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Itália;

<sup>3</sup>Departamento de Anestesia Cardiorrespiratória, Vascular e Cuidados Intensivos, Policlínico de San Donato (IRCCS), Itália.

### **1 INTRODUÇÃO**

No campo da análise de flutuações espontâneas do período cardíaco (PC) com o termo acoplamento cardiorrespiratório (ACR) destina-se ao conjunto de mecanismos responsáveis por influenciar a variabilidade do PC (VPC), impulsionados pela respiração. Por exemplo, considera-se arritmia sinusal respiratória (ASR) (HIRSCH E BISHOP, 1981), pelo menos parcialmente, a consequência genuína da atividade dos centros respiratórios que modulam a responsividade e atividade do motoneurônio vagal (ECKBERG E KAREMAKER, 2009). A definição acima mencionada tem duas consequências importantes sobre a avaliação do ACR: i) tanto a VPC quanto a respiração precisam ser adquiridos, ou seja, pelo menos uma análise de estrutura bivariada deve ser considerada (BARTSCH et al., 2007; BRACIC LOTRIC E STEFANOVSKA, 2000; MAZZUCCO et al., 2017; PENZEL et al., 2016; PORTA et al., 2012; PORTA et al., 2015); ii) a direcionalidade das interações (ou seja, da respiração para a VPC) deve ser levado em conta, restringindo os métodos de processamento de sinais adequados para serem explorados pelos pertencentes à classe causal (IATSENKO et al., 2013; PORTA et al., 2012; PORTA et al., 2015; WIDJAJA et al., 2015).

A computação da força do ACR (FACR), representando o grau de associação entre o PC e respiração no sentido temporal da respiração para o PC é de suma importância, pois diminui com a idade (IATSENKO et al., 2013; PORTA et al., 2014) e esse declínio fornece informações complementares às derivadas de diferentes marcadores de controle autonômico, como ASR (BECKERS et al., 2006; LAITINEN et al., 2004),



sensibilidade barorreflexa cardíaca (LAITINEN et al., 1998; MILAN-MATTOS et al., 2018), complexidade do controle cardíaco (CATAI et al., 2014; KAPLAN et al., 1991) e o ganho da relação da respiração com o PC (SAUL et al., 1991). A relevância da avaliação da FACR é ainda mais destacada pela conhecida descoberta de que ela diminui em situações que evocam um alto tônus e/ou modulação simpática, como durante os desafios posturais (PORTA et al., 2012; PORTA et al., 2015) e é alterada em condições patológicas (GARCIA et al., 2013; PENZEL et al., 2016; RIEDL et al., 2014; SCHULZ et al., 2013; SCHULZ et al., 2015). Melhorar a FACR pode ser aconselhável, pois levaria a uma fração maior da VPC impulsionada pela respiração e, como tal, um controle vagal cardíaco mais poderoso e eficiente pode estar em vigor, independentemente da eficiência do barorreflexo cardíaco.

Sabe-se que o exercício físico pode melhorar o ACR. De fato, um treinamento físico moderado produz aumento do controle vagal (AL-ANI et al., 1996) e é explorado como uma medida preventiva para limitar a diminuição da VPC com a idade (ALBINET et al., 2010). Entre os possíveis exercícios, o treinamento muscular inspiratório (TMI) pode ser eficaz na melhoria da FACR. Essa posição, tomada neste estudo como uma hipótese de trabalho, é apoiada por inúmeros estudos que sugerem que o TMI é capaz de melhorar a ASR em indivíduos saudáveis e patológicos (DA LUZ GOULART et al., 2016; MARTINS DE ABREU et al., 2017; FERREIRA et al., 2013; KAMINSKI et al., 2015; KARSTEN et al., 2018; RODRIGUES et al., 2018). Embora o aumento da ASR não implique necessariamente um aumento da FACR (ECKBERG e KAREMAKER, 2009; PORTA et al., 2012; PORTA et al., 2015), a sensibilidade barorreflexa cardíaca não modificada observada após o TMI de intensidade moderada (DELUCIA et al., 2018), demonstra um possível poderoso papel do ACR para explicar a elevação da ASR após o treinamento.

O objetivo do estudo é avaliar o efeito do TMI sobre a FACR em ciclistas amadores. Essa população foi escolhida porque esses esportistas não profissionais devem ter um tônus basal vagal alto e uma FACR que pode ser melhorada ainda mais, enfatizando o potencial da TMI. A FACR foi medida usando uma técnica não tradicional mais causal, como a coerência ao quadrado (SAUL et al., 1991) e métodos causais mais originais baseados no cálculo da entropia de transferência (ET) (BARNETT et al., 2009; PORTA E FAES, 2016). Tanto a abordagem bivariada causal (PORTA et al., 2018) como a trivariada causal (PORTA et al., 2015) avaliam as interações da respiração para a VPC incondicionalmente e condicionalmente à variabilidade da pressão arterial sistólica

(PAS). Essa comparação é realizada para entender melhor a necessidade de contabilizar a influência da variabilidade da PAS ao estimar a FACR para eventualmente descartar os efeitos da respiração sobre a VPC, mediados por alterações da PAS na frequência respiratória (FR) por meio da ativação do barorreflexo cardíaco (BASELLI et al., 1994; NOLLO et al., 2005). A FACR é medida antes (PRÉ) e após (PÓS) 11 semanas de TMI em repouso em decúbito dorsal (REP) e durante a ativação simpática induzida pela mudança postural em pé (ORTO). O controle do barorreflexo foi monitorado por meio de análise de sequência (BERTINIERI et al., 1985; PARATI et al., 1998) para entender melhor seu papel na explicação dos achados observados. A análise foi realizada em três grupos de ciclistas amadores submetidos a diferentes intensidades de TMI.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Caracterização da população

A descrição completa da população, justificativa do tamanho da amostra, descrição do estado de aptidão física, caracterização do protocolo experimental do TMI foi relatada em (MARTINS DE ABREU et al., 2019). Resumidamente, um total de 100 ciclistas recreacionais, do sexo masculino, foram selecionados quanto à elegibilidade. Os indivíduos estavam aparentemente saudáveis com idade variando entre 20 a 40 anos, que praticavam ciclismo por 150 minutos por semana, por pelo menos 6 meses. Foram excluídos ciclistas com alterações da atividade elétrica cardíaca e/ou respiratória detectáveis durante testes de exercícios incrementais em esteira e testes cardiopulmonares, obesos com índice de massa corporal maior que  $30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , indivíduos com fatores de risco cardiovascular, fumantes ou ex-fumantes com menos de um ano de interrupção, alcoolistas, usuários de drogas, indivíduos que usavam medicamentos que poderiam interferir no controle cardíaco e na função autonômica, e que realizavam qualquer tipo de TMI durante os últimos 12 meses. Para a elegibilidade e a caracterização da população, os ciclistas foram submetidos à anamnese tradicional, eletrocardiograma convencional de 12 derivações (ECG) em repouso, teste ergométrico em esteira, teste cardiopulmonar para avaliação do pico de captação de oxigênio ( $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ) e avaliação da pressão inspiratória máxima ( $\text{PI}_{\text{MÁX}}$ ) e pressão expiratória máxima ( $\text{PE}_{\text{MÁX}}$ ).

O protocolo de treinamento foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02984189) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) (Protocolo: 1.558.731). O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsinque para pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os

participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

## 2.2 Protocolo de TMI

Apenas 50 indivíduos preencheram os critérios de elegibilidade e foram randomizados nos grupos submetidos a diferentes intensidades de TMI. O processo de randomização foi baseado sobre a criação de grupos formados por três sujeitos (isto é, trigêmeos) com idade e classificação funcional aeróbica similares. Alocação aleatória, realizada por meio de envelopes marrons, foi realizada sobre esses trigêmeos. Um grupo menor de dois indivíduos foi criado porque 50 não era múltiplo de 3. Os três grupos foram compostos por 17, 17 e 16 sujeitos. O primeiro grupo realizou o TMI de intensidade muito baixa contra uma resistência inspiratória de 6 cmH<sub>2</sub>O (SHAM). O segundo grupo seguiu um protocolo de TMI de intensidade moderada contra uma resistência respiratória definida em 60% da P<sub>I</sub>máx (MIP60). O terceiro grupo foi treinado na pressão inspiratória crítica (CIP), conforme determinado em (REHDER-SANTOS et al. al., 2019) e correspondendo a um protocolo otimizado de alta intensidade, variando entre 80% a 90% da P<sub>I</sub>máx (CIP). Portanto, os grupos SHAM, MIP60 e CIP foram formados por 17, 18 e 15 indivíduos, respectivamente. Alguns dos sujeitos foram excluídos principalmente porque não concluíram o treinamento, sendo 8, 8 e 3 ciclistas nos grupos SHAM, MIP60 e CIP, respectivamente. Portanto, 9, 10 e 12 indivíduos concluíram o treinamento SHAM, MIP60 e CIP e poderiam passar pela sessão de registro PÓS. Infelizmente, em 1 sujeito pertencente ao grupo CIP, os sinais eram de baixa qualidade, permitindo a análise das gravações de 9, 10 e 11 indivíduos nos grupos SHAM, MIP60 e CIP, respectivamente. Os grupos SHAM, MIP60 e CIP foram semelhantes em termos de idade, índice de massa corporal, VO<sub>2</sub>pico, P<sub>I</sub>MÁX e P<sub>E</sub>MÁX, testados por análise de variância One-way ou análise de variância unidirecional de Kruskal-Wallis, quando apropriado, aplicado para variáveis contínuas, ou teste do  $\chi^2$  aplicado à classificação funcional aeróbica (MARTINS DE ABREU et al., 2019).

Os sujeitos realizaram o TMI por cerca de 1 hora, 3 dias por semana, durante 11 semanas, usando um dispositivo de carregamento inspiratório linear *PowerBreathe* (Ironman K5, HaB Ltd, Reino Unido). O protocolo foi composto por uma fase de aquecimento com duração de 5 minutos, durante a qual cada participante realizou um protocolo de carregamento constante a 50% de sua carga de treinamento, seguido por 3 sessões consecutivas de TMI por 15 minutos. A segunda e a terceira sessões de TMI

foram precedidas por recuperação de 1 minuto. Durante o treinamento, os sujeitos foram instruídos a manter a frequência respiratória em 12 respirações por minuto e essa frequência foi reforçada por um comando verbal do fisioterapeuta. Voluntários que não completaram as 3 sessões semanais de treino ou as 11 semanas completas de TMI, ou modificaram suas atividades físicas, treinamento físico ou estilos de vida, ou começaram a usar qualquer suplemento ou medicamento durante o protocolo experimental, foram excluídos.

### *2.3 Protocolo experimental e aquisição de dados*

A duração total do estudo foi de 13 semanas. A avaliação dos marcadores de controle cardiovascular foi realizada durante a primeira e a décima terceira semana, logo antes e após o TMI sendo as condições PRÉ e PÓS, respectivamente. Para a avaliação do controle cardiovascular, adquirimos o ECG (derivação MC5) por meio de um bioamplificador (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), pressão arterial contínua não invasiva do dedo (Finometer Pro, Finapres Medical Systems, Holanda) e movimento respiratório (MR) através de um cinto torácico (Marazza, Monza, Itália). Os sinais foram amostrados a uma frequência de 1000 Hz (Power Lab 8/35, ADInstruments, Austrália). As sessões de gravação foram realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, São Carlos, Brasil, de acordo com critérios padronizados, minimizando os fatores individuais e ambientais que pudessem aumentar a variação dos marcadores de controle cardiovascular (MILAN-MATTOS et al., 2018). Os indivíduos foram mantidos inicialmente em REP por 10 minutos para estabilizar as variáveis cardiovasculares. Após esse período, os sinais foram gravados por 15 minutos no REP. Em seguida, foi solicitado que o sujeito mudasse de postura e os sinais foram adquiridos por mais 15 minutos durante ORTO. A sessão ORTO seguiu sempre após REP. Durante todo o procedimento, os sujeitos foram instruídos a respirar espontaneamente e não tinham permissão para falar.

### *2.4 Extração de séries de variabilidade batimento a batimento*

O PC foi determinado sobre o ECG como a distância temporal entre dois picos consecutivos de onda R. O *ith* PAS foi detectado como o máximo de sinal de pressão arterial dentro do *ith* PC. O sinal de MR foi amostrado na primeira onda R, delimitando o início do *ith* PC. Os delineamentos do pico da onda R e da pressão arterial foram

cuidadosamente verificados para evitar detecções erradas ou batimentos perdidos. Se batimentos ectópicos isolados afetavam PC e PAS, essas medidas eram interpoladas linearmente usando os valores mais próximos não afetados pelas ectopias. Como estávamos interessados no controle cardíaco de curto prazo, as análises foram realizadas em sequências de 256 valores consecutivos de PC, PAS e MR (TASK FORCE, 1996). As sequências foram selecionadas em uma posição aleatória nos momentos REP e ORTO. A posição aleatória foi decidida de acordo com uma rotina automática que extraía aleatoriamente o início do segmento a partir de uma distribuição uniforme de números inteiros, desde o início da sessão até o deslocamento da sessão (menos 256). O operador não tem possibilidade de intervir na seleção. O procedimento evitou a seleção dos três primeiros minutos do ORTO. Calculamos a média e variância das séries PC e PAS, rotuladas como  $\mu_{PC}$ ,  $\sigma^2_{PC}$ ,  $\mu_{PAS}$  e  $\sigma^2_{PAS}$  e expressas em ms,  $ms^2$ , mmHg e  $mmHg^2$ , respectivamente. Com exceção das médias, todos os outros marcadores foram calculados sobre sequências linearmente prejudicadas.

### *2.5 Análise de coerência ao quadrado*

O grau de acoplamento linear entre as séries PC e MR em função da frequência  $f$  foi calculado através da função de coerência quadrada  $K^2_{PC-MR}(f)$ . O  $K^2_{PC-MR}(f)$  é definido como a razão entre o módulo de espectro cruzado quadrado do PC-MR dividido pelo produto dos espectros de potência PC e MR.  $K^2_{PC-MR}(f)$  varia de 0 a 1, onde 0 indica desconexão entre PC e MR na frequência  $f$ , enquanto 1 indica correlação completa. Os espectros cruzados e poder do espectro foram estimados de acordo com uma abordagem paramétrica baseada no modelo autorregressivo bivariado (PORTA et al., 2000). Os coeficientes do modelo foram identificados por meio de uma técnica tradicional de mínimos quadrados e a ordem foi fixada em 10 (PORTA et al., 2000). O  $K^2_{PC-MR}(f)$  foi amostrado em correspondência com a média ponderada da frequência central dos componentes espectrais na banda de alta frequência (AF, de 0,15 a 0,4 Hz). Essa frequência foi tomada como uma estimativa da FR. A amostragem do  $K^2_{PC-MR}(f)$  na FR foi referida como  $K^2_{PC-MR(FR)}$  e é adimensional.

### *2.6 ET baseado em modelo condicional e incondicional*

O grau de associação na distância temporal da causa para o sinal de efeito foi computado via ET medindo a quantidade de informação transferida da causa para o efeito

(SCHREIBER, 2000). Definido o universo restrito do conhecimento como o conjunto formado pelo efeito e todos os possíveis fatores de confusão, a ET calcula a redução das informações transportadas pelo sinal alvo quando o universo restrito do conhecimento é concluído, incluindo a causa presumida de se tornar o universo completo de conhecimento. Quanto maior o ET, maior a associação da causa ao efeito, maior a força de acoplamento da causa ao efeito.

Nesta aplicação específica, a causa presumida é o sinal de MR, o efeito é PC e o possível fator de confusão é PAS. Ao contrário do  $K^2_{PC-MR}$  (f), a ET tem a vantagem inerente de ser uma função assimétrica, ou seja, a ET de MR para PC é diferente da ET de PC para MR. Esse recurso faz com que o ET seja particularmente atraente na quantificação da FACR, se o grau de associação na direção temporal de PC para MR está presente e é maior do que na direção temporal reversa. De fato, nessa situação, o  $K^2_{PC-MR}$  (f) seria dominado por mecanismos que operam na direção temporal que nada têm a ver com o ACR. A ET do MR para o PC foi calculado em dois universos completos diferentes de conhecimento  $\Omega_2 = \{PC, MR\}$  e  $\Omega_3 = \{PC, MR, PAS\}$ , respectivamente. Atribuídos  $\Omega_2$  e  $\Omega_3$ , definimos  $\Omega_2 \setminus MR = \{PC\}$  e  $\Omega_3 \setminus MR = \{PC, PAS\}$  como os dois universos restritos de conhecimentos construídos a partir de  $\Omega_2$  e  $\Omega_3$  após excluir a causa presumida MR. A ET do MR para PC em  $\Omega_2$ , denominado  $ET_{MR \rightarrow PC}$ , foi computado como metade do logaritmo da variação do erro de previsão de PC em  $\Omega_2 \setminus MR$  para o do PC em  $\Omega_2$  (BARNETT et al., 2009; PORTA et al., 2018). A ET do MR para PC em  $\Omega_3$  condicionado pela PAS, denominado  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ , foi computado como metade do logaritmo da variação do erro de previsão do PC em  $\Omega_3 \setminus MR$  ao do PC em  $\Omega_3$  (BARNETT et al., 2009; PORTA et al., 2015). Ambos,  $TE_{MR \rightarrow PC}$  e  $TE_{MR \rightarrow PC|PAS}$ , eram adimensionais.

Nesta aplicação específica, uma abordagem baseada em modelos de regressão linear multivariada, nomeadamente a classe do modelo autorregressivo com dados exógenos (BASELLI et al., 1997), foi explorada para ajustar a série em  $\Omega_2$ ,  $\Omega_2 \setminus MR$ ,  $\Omega_3$ , e  $\Omega_3 \setminus MR$ . Após normalizar as séries PC, PAS e MR para ter média zero e variação unitária subtraindo a média e dividindo o resultado pelo desvio padrão, os coeficientes dos modelos foram identificados pela abordagem tradicional de mínimos quadrados e pelo método de decomposição de Cholesky (BASELLI et al. 1997). No cálculo de  $ET_{MR \rightarrow PC}$  e  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ , a ordem do modelo foi otimizada no intervalo de 8 a 16, de acordo com a figura de mérito de Akaike (AKAIKE, 1974) calculada em  $\Omega_2$  e  $\Omega_3$ , respectivamente. O erro de previsão foi calculado como a diferença entre o valor atual da série PC e sua melhor previsão fornecida pelo modelo. Os efeitos imediatos (ou seja,

dentro do PC atual) da PAS e MR para o PC foram considerados de acordo com a rapidez das ações vagais que caracterizam o barorreflexo cardíaco, ou seja, o link da PAS para o PC e ACR, ou seja, o caminho do MR para o PC (ECKBERG, 1976; PORTA et al., 2013b). Todas as regressões têm o mesmo número de coeficientes iguais à ordem ótima do modelo. Os modelos em  $\Omega_2 \setminus MR$  e  $\Omega_3 \setminus MR$  foram identificados separadamente usando a ordem ótima do modelo estimada em  $\Omega_2$  e  $\Omega_3$  respectivamente (PORTA et al., 2015).

### *2.7 Avaliação do barorreflexo cardíaco*

O método da sequência é um dos métodos mais utilizados para a caracterização do barorreflexo cardíaco das séries de variabilidade espontânea do PC e PAS (BERTINIERI et al., 1985; PARATI et al., 1998). Aplicamos a técnica de sequência conforme implementada em (PORTA et al., 2000; PORTA et al., 2013a). Mais especificamente, definimos como padrão de origem barorreflexo PC-PAS um esquema conjunto PC-PAS que apresenta três aumentos ou diminuições consecutivas e contemporâneas do PC e PAS.

Portanto, o padrão PC-PAS de origem barorreflexa é caracterizado por rampas semelhantes do PC e PAS, com um atraso entre elas igual a 0 batimentos, concentrando-se, assim, no ramo vagal rápido do barorreflexo cardíaco, apresentando latências muito curtas compatíveis com medidas de convenção adotadas nesse estudo (ECKBERG, 1976; MILAN-MATTOS et al., 2018). Todos os padrões PC-PAS detectados de origem barorreflexa foram retidos nesta análise, independentemente da magnitude das variações totais ou parciais de PAS e PC e da força da associação linear entre os valores de PC e PAS (PORTA et al., 2013a). A sensibilidade barorreflexa (SBR) foi calculada como a média das inclinações das linhas de regressão do PC na PAS calculadas sobre todos os padrões PC-PAS de origem barorreflexa. O SBR foi positivo por definição e expresso em  $\text{ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ . A porcentagem dos padrões PC-PAS de origem barorreflexa em relação à quantidade geral de esquemas conjuntos PC-PAS (SEQ%) também foi avaliada e tomada como uma medida do grau de envolvimento do controle barorreflexo cardíaco. Por definição, o SEQ% variou entre 0 e 100.

### *2.8 Análise estatística*

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A avaliação dos efeitos do TMI no domínio do tempo, barorreflexo cardíaco e índices da

FACR foram realizadas dentro de um grupo designado de atletas por meio de análise de variância de medidas repetidas bidirecionais (correção de Holm-Sidak para comparações múltiplas). Foi testada a significância do efeito do treinamento na mesma condição experimental (ou seja, REP ou ORTO) e a resposta ao desafio postural no mesmo período de análise (ou seja, PRÉ ou PÓS). Atribuiu o grupo de sujeitos, se a hipótese nula de distribuição normal de uma determinada variável foi rejeitada em alguma condição experimental ou período de análise, os valores dessa variável em todas as condições experimentais e períodos de análise foram transformados em log antes de executar a repetição bidirecional mede a análise de variância. Nenhuma análise estatística formal foi realizada entre diferentes grupos (isto é, SHAM, MIP60 e CIP). A comparação entre os diferentes grupos foi qualitativa e baseada na observação das significâncias detectadas pela abordagem de medidas repetidas bidirecionais mencionada anteriormente. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. A análise estatística foi realizada utilizando um programa estatístico comercial (Sigmaplot, v.14.0, Systat Software, Inc., Chicago, IL, EUA). O valor de  $P < 0,05$  sempre foi considerado estatisticamente significativo.

### 3 RESULTADOS

Marcadores de domínio de tempo estão resumidos na Tabela 1. O efeito do ORTO foi significativo sobre o  $\mu_{PC}$ , independentemente do status do treinamento (ou seja, PRÉ e PÓS) e do tipo de treinamento (ou seja, SHAM, MIP60 e CIP). Os treinamentos SHAM e MIP60 aumentaram  $\mu_{PC}$  no REP, respectivamente, enquanto o treinamento CIP reduziu  $\mu_{PC}$  durante o ORTO. A  $\sigma^2_{PC}$  e  $\mu_{PAS}$  não foram influenciados pela condição experimental e pelo status do treinamento. Essa descoberta ocorreu independentemente do tipo de treinamento. A  $\sigma^2_{PAS}$  não variou com o status do treinamento, mas foi afetada pelo desafio postural. De fato, nas sessões PRÉ e PÓS,  $\sigma^2_{PAS}$  aumentou durante o ORTO e esse resultado foi mantido apenas no grupo MIP60. Nos grupos SHAM e CIP, a FR não foi afetado pela condição experimental nem pelo status do treinamento. Foi observada uma diminuição pós-treinamento da FR no grupo MIP60 no REP, enquanto nenhum efeito do treinamento foi visível durante o ORTO. No mesmo grupo, o desafio ortostático não influenciou a FR independentemente do status do treinamento.

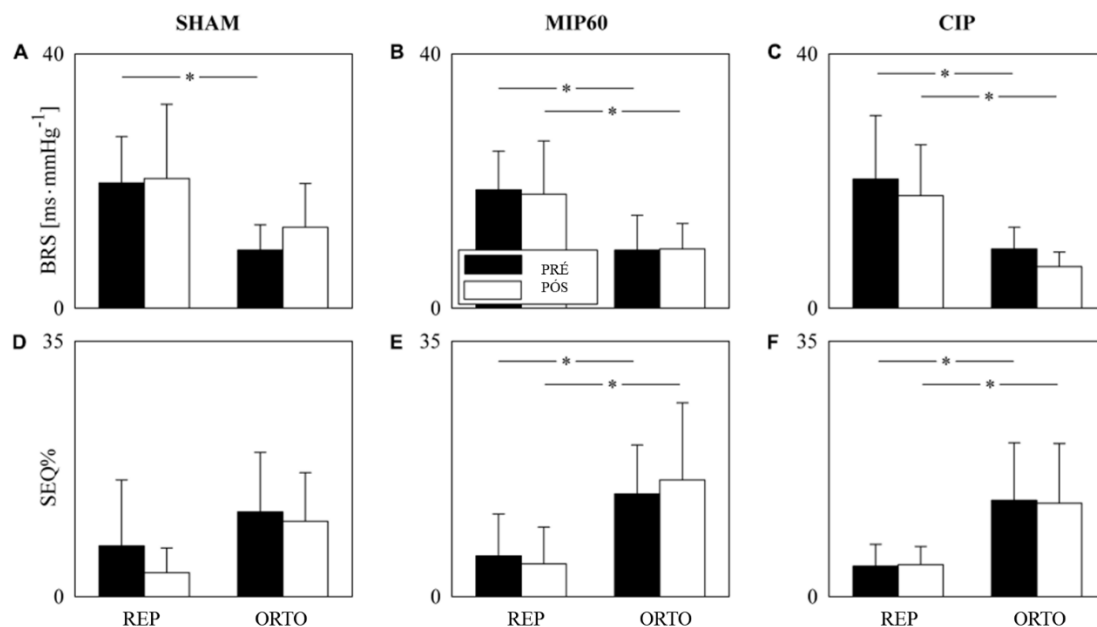
**Tabela 1.** Marcadores do PC e PAS no domínio do tempo e FR durante os treinamentos SHAM, MIP60 e CIP.



Índices	Condição experimental	SHAM		MIP60		CIP	
		REP	ORTO	REP	ORTO	REP	ORTO
$\mu_{HP}$ [ms]	PRÉ	990 ± 113	810 ± 135*	992 ± 181	815 ± 165*	946 ± 76	791 ± 71*
	PÓS	1063 ± 133§	876 ± 178*	1106 ± 175§	849 ± 98*	928 ± 109	737 ± 95§*
$\sigma^2_{PC}$ [ms <sup>2</sup> ]	PRÉ	4289 ± 3631	3392 ± 1774	2607 ± 1850	3582 ± 3978	2859 ± 2745	2369 ± 1508
	PÓS	5190 ± 3647	4695 ± 3980	4149 ± 2658	4000 ± 3821	1856 ± 1390	1650 ± 1388
$\mu_{PAS}$ [mmHg]	PRÉ	111 ± 17	104 ± 16	112 ± 14	116 ± 18	110 ± 9	109 ± 14
	PÓS	98 ± 38	95 ± 39	112 ± 23	114 ± 24	113 ± 16	115 ± 16
$\sigma^2_{SAP}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	PRÉ	32 ± 22	52 ± 20	15 ± 5	41 ± 20*	23 ± 13	29 ± 12
	PÓS	36 ± 25	38 ± 30	23 ± 13	46 ± 29*	30 ± 16	39 ± 25
FR [rpm]	PRÉ	15.9 ± 3.7	14.0 ± 3.4	18.3 ± 4.5	15.8 ± 4.9	17.0 ± 3.7	15.7 ± 3.2
	PÓS	16.4 ± 1.8	15.9 ± 3.9	15.2 ± 5.0§	16.4 ± 5.3	18.9 ± 4.2	17.9 ± 3.8

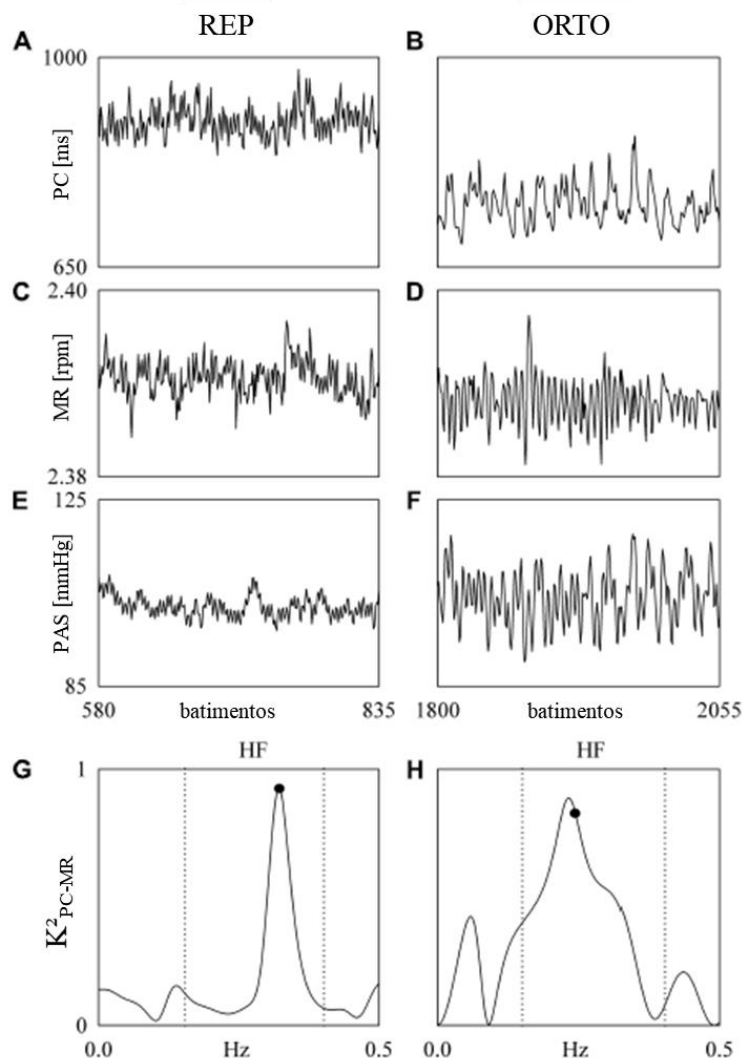
TMI: treinamento muscular inspiratório; SHAM: sham TMI; MIP60: TMI realizado em 60% da pressão inspiratória máxima; CIP: TMI realizado na pressão inspiratória crítica; REP: em repouso na posição supina; ORTO: ortostatismo; PC: período cardíaco; PAS: pressão arterial sistólica;  $\mu_{PC}$ : média do PC;  $\sigma^2_{PC}$ : variância do PC;  $\mu_{PAS}$ : PAS média;  $\sigma^2_{PAS}$ : variância da PAS, FR: frequência respiratória. Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão. O símbolo \* indica  $p < 0.05$  vs REP dentro do mesmo período de análise (i.e., PRÉ ou PÓS) de acordo com o grupo de treinamento alocado. O símbolo § indica  $p < 0.05$  vs PÓS dentro da mesma condição experimental (i.e., REP ou ORTO) atribuído ao grupo de treinamento.

Os gráficos de barras verticais agrupados na Figura 1 demonstram SBR e SEQ% calculados nos grupos SHAM (Fig. 1a, d), MIP60 (Figs. 1b, e) e CIP (Figs. 1c, f) nos grupos PRÉ (barras pretas) e PÓS (barras brancas) em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO). O ORTO diminuiu o SBR e aumentou o SEQ%. Essa tendência se manteve independentemente da condição de treinamento (ou seja, PRÉ e PÓS) e foi observada em todos os grupos (ou seja, SHAM, MIP60 e CIP). No entanto, o efeito de ORTO sobre SBR e SEQ% foi mais poderoso nos grupos MIP60 (Figs. 1b, e) e CIP (Figs. 1c, f) do que no grupo SHAM (Figs. 1a, d). O TMI não influenciou o SBR e o SEQ%, uma vez que não foi observada diferença significativa no PRÉ-PÓS no REP ou durante o ORTO, independentemente da intensidade do TMI.



**Figura 1.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram SBR (A-C) e SEQ% (D-F) antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento como uma função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) em os três grupos considerados, ou seja, SHAM (A,D), MIP60 (B,E) e CIP (C,F). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa comparado ao REP dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0.05$ .

A Figura 2 mostra um exemplo das análises  $K^2_{HP-RM}$  e ET realizadas em séries durante o REP e durante ORTO em um sujeito pertencente ao grupo SHAM. As séries PC, MR e PAS adquiridas no REP e durante ORTO são demonstradas nas Figs.2a, c, f e Figs.2b, d, g, respectivamente. Durante ORTO, a  $\mu_{PC}$  diminui e  $\sigma^2_{PAS}$  aumenta. As funções correspondentes de  $K^2_{PC-MR}$  são reportadas nas Fig.2g e Fig.2h, respectivamente, com a indicação do limite inferior e superior da banda AF (linhas pontilhadas) e amostragem na FR (círculo sólido). Os valores de  $K^2_{PC-MR}$  (FR),  $ET_{MR \rightarrow PC}$  e  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  são dados abaixo dos painéis que representam  $K^2_{PC-MR}$ . Os valores de  $K^2_{PC-MR}$  (FR),  $ET_{MR \rightarrow PC}$  e  $ET_{MR \rightarrow PC|SAP}$  no REP são superiores ao valor correspondente durante ORTO, indicando assim um menor acoplamento cardiorrespiratório com o desafio postural.  $ET_{MR \rightarrow PC}$  é maior que  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ , sugerindo que uma parte das informações transferidas do MR para o PC é mediada por alterações da PAS.



$$K^2_{PC-MR}(FR) = 0.926$$

$$ET_{MR \rightarrow PC}(FR) = 0.194$$

$$ET_{MR \rightarrow PC|PAS}(FR) = 0.126$$

$$K^2_{PC-MR}(FR) = 0.834$$

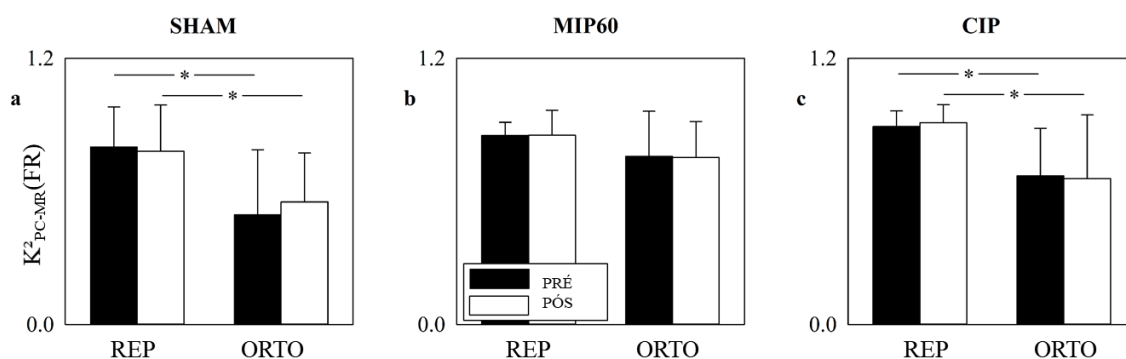
$$ET_{MR \rightarrow PC}(FR) = 0.097$$

$$ET_{MR \rightarrow PC|PAS}(FR) = 0.043$$

**Figura 2.** Os gráficos de linha mostram as séries de PC (a, b), MR (c, d) e PAS (e, f). As séries são gravadas a partir de um sujeito SHAM em REP (a, c, e) e durante ORTO (b, d, f). As funções  $K^2_{PC-PAS}$  calculadas nas séries PC e MR em REP e durante ORTO são mostradas em (g) e (h). A amostragem da função  $K^2_{PC-PAS}$  na FR é indicada por um círculo sólido em (g, h). Os limites da banda AF são dados como linhas pontilhadas em (g, h). Os valores de  $K^2_{PC-MR}(FR)$ ,  $ET_{MR \rightarrow PC}$  e  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  são relatados abaixo dos painéis que representam  $K^2_{HP-MR}$ .

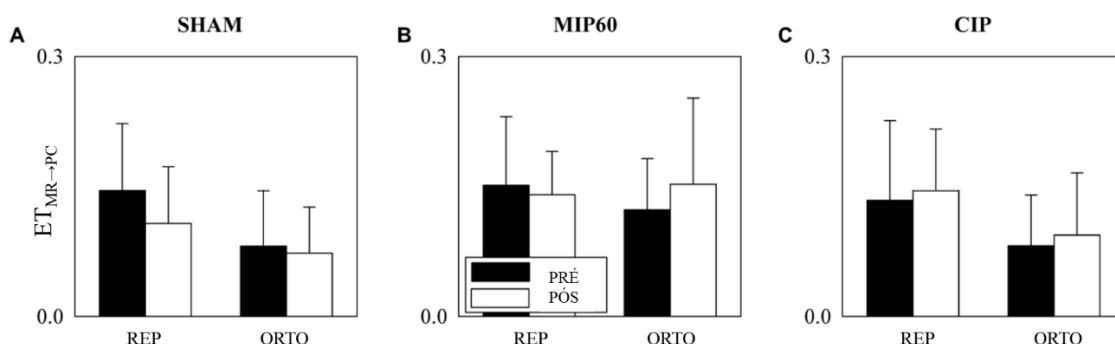
Os gráficos de barras verticais agrupados da Figura 3 mostram  $K^2_{PC-MR}(FR)$  computado nos grupos SHAM (Fig.3a), MIP60 (Fig.3b) e CIP (Fig.3c) nas sessões PRÉ (barras pretas) e PÓS (barras brancas) em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO). Todos os grupos responderam ao desafio ortostático, diminuindo o  $K^2_{PC-MR}(FR)$  nas sessões PRÉ e PÓS. No entanto, a redução foi significativa apenas nos grupos SHAM (Fig.3a) e CIP (Fig.3c), enquanto no grupo MIP60 a redução não foi significativa

(Fig.3b). Independentemente da intensidade do TMI, nenhum efeito do treinamento foi visível sobre o  $K^2_{PC-MR}$  (FR), tanto no REP quanto durante o ORTO.



**Figura 3.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $K^2_{PC-MR}$ (FR) antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (a), MIP60 (b) e CIP (c). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REST dentro da mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou POST) com  $p < 0.05$ .

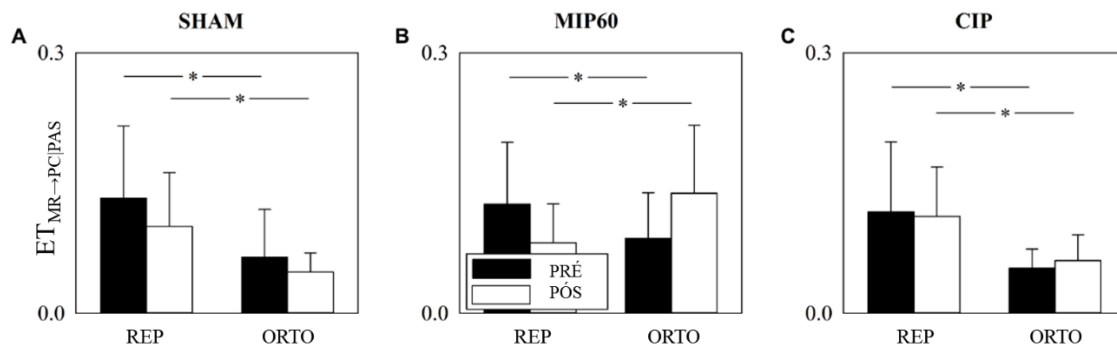
A Figura 4 tem a mesma estrutura que a Fig.3, mas mostra  $ET_{MR \rightarrow PC}$ . Esse parâmetro não mudou com o status do treinamento (ou seja, PRÉ e PÓS) ou com a condição experimental (ou seja, REP e ORTO). Esta conclusão foi baseada independentemente do tipo de treinamento, ou seja, SHAM (Fig.4a), MIP60 (Fig.4b) e CIP (Fig.4c).



**Figura 4.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $ET_{MR \rightarrow PC}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento como uma função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (A), MIP60 (B) e CIP (C). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

A Figura 5 tem a mesma estrutura da Fig.3, mas mostra  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ . Independentemente da condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS), o ORTO influenciou  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ . Essa consideração foi realizada para todos os grupos. Notavelmente, o sinal da variação  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  induzida pelo ORTO dependeu da

intensidade do TMI. De fato, na condição PÓS, enquanto o ORTO diminuiu a  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  no grupo SHAM (Fig.5a) e CIP (Fig.5c), o desafio postural aumentou significativamente a  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  no grupo MIP60 (Fig.5b). No REP, a diminuição da  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  em resposta ao ORTO foi significativa, independentemente do grupo (Figs.5a, b, c). Nenhuma diferença PRÉ-PÓS foi detectada no REP e durante o ORTO (Figs. 5a, b, c) e esse resultado foi mantido em todos os grupos.



**Figura 5.** Os gráficos de barras verticais agrupados mostram  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  antes (PRÉ, barras pretas) e depois (PÓS, barras brancas) do treinamento em função da condição experimental (ou seja, REP e ORTO) nos três grupos considerados, ou seja, SHAM (A), MIP60 (B) e CIP (C). Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. O símbolo \* indica uma diferença estatisticamente significativa em relação ao REP na mesma condição de treinamento (ou seja, PRÉ ou PÓS) com  $p < 0.05$ .

## 4 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo pode ser resumido da seguinte forma: i) na condição PRÉ, a ativação simpática e a retirada vagal induzida pelo desafio postural reduziram a FACR, embora a significância da diminuição dependa do marcador do ACR; ii) no grupo MIP60, um marcador causal de FACR condicionando a PAS pode detectar o aumento pós-treinamento da FACR durante o ORTO, enquanto os índices não-causais e mais tradicionais não podem; iii) no grupo MIP60, o aumento pós-treinamento da  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  induzido pelo ORTO foi observado sem modificações significativas de  $\mu_{PAS}$  e FR e na presença da resposta esperada de  $\mu_{PC}$  e SBR ao ORTO; iv) CIP não foi capaz de impedir a diminuição da FACR em resposta ao ORTO;

### 4.1 Sobre a necessidade de uma abordagem causal condicionando a variabilidade do PAS para avaliação da FACR

A quantificação da FACR requer o cálculo da associação entre a dinâmica do MR e PC em uma direção de tempo específica (ou seja, de MR para PC) e a possibilidade de condicionar qualquer sinal que pode atuar como fator de confusão, mascarando ou

influenciando a associação PC-MR considerada. As ferramentas de processamento de sinais que avaliam a causalidade são candidatas adequadas à avaliação da FACR, porque a direção temporal das interações dinâmicas pode ser explicada, os fatores de confusão podem ser facilmente condicionados e as métricas computadas podem ter recursos atraentes, como serem sem dimensão e limitados (por exemplo, ET é limitada entre 0 e a entropia de Shannon da série PC) (PORTA E FAES, 2016). Neste estudo, exploramos uma abordagem baseada em modelo para avaliar as informações transferidas do MR para a VPC como a redução das informações transportadas pela série PC resultante da aquisição do sinal de MR, além das séries de variabilidade do PC e PAS (BARNETT et al., 2009; PORTA et al., 2015). Pode-se argumentar que a possibilidade de impor uma direção temporal das interações (isto é, da MR para a PC) pode ser irrelevante na avaliação da ACR, porque é improvável que as modificações do PC afetem os centros respiratórios porque não existe feedback anatômico do PC para a MR. No entanto, dado que a hipótese de relação de loop aberto do MR para PC foi repetidamente rejeitada em condições experimentais comumente exploradas sobre a análise de controle autônomo cardíaco e com sinais respiratórios rotineiramente adquiridos em muitos laboratórios (YANA et al., 1993; PORTA et al., 2013b), é recomendável alguma cautela sobre o uso de ferramentas não causais, como  $K^2_{PC-MR}(f)$ . Uma via ativa na direção do tempo inverso (ou seja, do PC para MR) pode ser a mera consequência das diferentes velocidades das variáveis registradas para responder aos *inputs* respiratórios centrais (YANA et al., 1993; PORTA et al., 2013b). A possibilidade de condicionar fatores de confusão é ainda mais importante do que a imposição de causalidade. De fato, sabe-se que a associação entre MR e VPC pode ser mediada por barorreflexo cardíaco (PORTA et al., 2012) solicitado pelas flutuações da PAS resultantes de modificações do retorno venoso impulsionadas por alterações respiratórias da pressão intratorácica (TOSKA E ERIKSEN, 1993; CAIANI et al., 2000). A contabilização de influências barorreflexas na interação do PC-MR pode ser importante em nosso protocolo experimental, dado que o TMI gera modificações notáveis das pressões intratorácicas (VRANISH e BAILEY, 2015; CONVERTINO et al., 2004b; LURIE et al., 2002), que podem ter algum impacto nas respostas barorreflexas (ANGELL JAMES, 1971), e dado que simpaticizante a ativação evocada pelo ORTO é mediada pelo envolvimento barorreflexo (TAYLOR E ECKBERG, 1996; PORTA et al., 2011; PORTA et al., 2012). Se essas influências não fossem explicadas, a associação entre a dinâmica do MR e do PC poderiam ser influenciadas pela ação simultânea de outras vias que não a ação direta do MR na VPC.

Portanto, não é surpreendente descobrir que o poder estatístico da  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  é maior que o de um marcador causal mais irregular que não leva em conta a PAS, como o  $ET_{MR \rightarrow PC}$ . Mesmo as modificações da  $K^2_{PC-MR}$  (FR) com o ORTO podem ser a única consequência de desconsiderar a dinâmica da PAS. De fato, a diminuição do  $K^2_{PC-MR}$  (FR) durante o ORTO pode ser o resultado genuíno da redução da sensibilidade barorreflexa cardíaca a FR em resposta ao estímulo postural (COOKE et al., 1999; DE MARIA et al., 2019) limitando a força da relação entre PC-MR mediado por alterações da PAS.

#### *4.2 Efeito do desafio ortostático na FACR na condição PRÉ*

Este estudo confirma que o desafio ortostático determina uma redução da FACR. De fato, na condição PRÉ, todos os marcadores de FACR considerados chegaram à mesma conclusão, embora com poder estatístico diferentes. A redução da  $ET_{MR \rightarrow PC}$  durante o ORTO foi menos evidente do que a do  $K^2_{PC-MR}$  (FR) e da  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$ . Foi observada uma diminuição da FACR, proporcional à magnitude do estímulo postural (isto é, a inclinação da mesa de inclinação durante o teste de inclinação frontal), através de um método causal que decompõe a variância da série do PC usando uma técnica de decomposição espectral de potência parcial multivariada (PORTA et al. al., 2012) e por meio de uma abordagem ET condicional baseada em modelo (PORTA et al., 2015). A ativação simpática e retirada vagal associada ao desafio ortostático (COOKE et al., 1999; FURLAN et al., 2000; MARCHI et al., 2016a; MONTANO et al., 1994) provavelmente será responsável pela dissociação do ritmo respiratório modulando o impulso vagal e a dinâmica do PC. Esse desacoplamento é favorecido pela diminuição do ganho da função de transferência do PC-MR (SAUL et al., 1991; YANA et al., 1993) e pela redução da arritmia sinusal respiratória (POMERANZ et al., 1985) conhecida ocorrer quando o controle vagal cardíaco é limitado, como durante o bloqueio parassimpático realizado via administração de atropina em altas doses. A redução da FACR é robustamente detectada na presença de uma mudança do equilíbrio simpático-vagal em direção a um predomínio simpático, mesmo quando esse desequilíbrio não é evocado por um desafio ortostático, como durante o envelhecimento saudável (IATSENKO et al., 2013; NEMATİ et al., 2013; PORTA et al., 2014), enfatizando a relação inversa entre marcadores de ACR e controle vagal e a possibilidade de usar a FACR como mais um marcador da responsividade vagal do nó sinusal.

#### 4.3 Efeito do desafio ortostático sobre a FACR na condição PÓS

Os efeitos do TMI sobre a FACR parecem ser limitados, ambos em REP e durante ORTO. Sendo que nenhuma diferença significativa entre PRE e PÓS foram observadas, independentemente da intensidade TMI e do tipo de marcador da FACR. No entanto, algumas influências do TMI tornaram-se visíveis durante ORTO na condição PÓS. De fato, a  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  diminuiu na condição ORTO em comparação com REP em ambos os grupos SHAM e CIP, embora tenha aumentado no MIP60. O aumento pós-treinamento da FACR induzida pelo ORTO não foi detectável via  $K^2_{PC-MR}$  (FR) e  $ET_{MR \rightarrow PC}$  provavelmente devido à capacidade limitada de um índice não causal de ACR, como  $K^2_{PC-MR}$  (FR) e de um marcador causal mais simples que não leva em consideração fatores de confusão, como  $ET_{MR \rightarrow PC}$ . Parece que após o treinamento do MIP60, os ciclistas amadores conseguiram lidar com o estímulo postural com um ACR aumentado na presença de uma resposta dos ramos simpático e vagal do SNA ao estímulo estressor, conforme denotado pela diminuição de  $\mu_{PC}$  e aumento de  $\sigma^2_{PAS}$ . Os mecanismos subjacentes à melhoria da FACR durante ORTO induzido pelo treinamento MIP60 ainda não estão esclarecidos. Sabe-se que respirando através de uma resistência inspiratória de baixas intensidade, diminui a pressão intratorácica e aumenta o volume sistólico, débito cardíaco e PAS (LURIE et al., 2002; CONVERTINO et al., 2004b).

Dada a natureza rítmica da respiração, modificações da pressão intratorácica e, conseqüentemente, do volume sistólico (TOSKA e ERIKSEN, 1993; CAIANI et al., 2000), solicita periodicamente as áreas sensíveis ao estiramento dos vasos barossensoriais localizados no tórax (ANGELL JAMES, 1971) e esta estimulação dinâmica pode ser responsável por produzir efeitos benéficos pós-treinamento em termos de aumento da elasticidade dos vasos e redução da rigidez mecânica. Este mecanismo foi defendido para explicar a melhoria controle barorreflexo após TMI de intensidade leve a moderada em pacientes que sofrem de hipotensão ortostática como consequência de lesão da medula espinhal (ASLAN et al., 2016). No entanto, este mecanismo mediado por barorreflexo não pode explicar a complexidade dos nossos resultados e achados presentes na literatura. Sendo que, se o TMI de intensidade moderada fosse capaz de aumentar a sensibilidade barorreflexa, nós iríamos esperar um maior SBR pós-treino. Contrariamente, nenhuma variação PRÉ-PÓS da SBR foi observada, apenas uma tendência esperada de marcadores barorreflexos com ORTO foram detectadas após o treinamento MIP60. A falta de influências na regulação barorreflexa está de acordo com os dados derivados durante uma sessão de treino respiratório por meio de uma pequena resistência inspiratória



(CONVERTINO et al., 2004a) e com os efeitos a longo prazo de um protocolo de TMI de intensidade moderada (DELUCIA et al., 2018). Sugerimos que as alterações pós-treinamento da FACR detectadas pela  $ET_{MR \rightarrow PC|PAS}$  durante ORTO no grupo MIP60 são devidas a mecanismos não relacionados ao barorreflexo. Além disso, as modificações de FR não podem explicar este achado, visto que o FR não mudou no grupo MIP60 durante o ORTO. Especulamos que o treinamento MIP60 pode ter promovido modificações no *drive* respiratório central (SPYER, 1995; ECKBERG, 2003) por meio da solicitação dos circuitos neurais aferentes pulmonares e atriais ativados pelo estiramento durante o treinamento (Seals et al., 1990; Taha et al., 1995; Eckberg e Karemaker, 2009; CRYSTAL E SALEM, 2012).

#### *4.4 Limitações do estudo e desenvolvimentos futuros*

Observamos o valor exploratório deste estudo e recomendamos tirar as conclusões como hipóteses que devem ser testadas em grupos com um tamanho amostral maior. De acordo com os resultados do presente trabalho, estudos futuros devem se concentrar em um único tipo de TMI para concentrar o esforço experimental em um único grupo de indivíduos. É importante notar que no REP o treinamento MIP60 foi capaz de evocar uma bradicardia significativa na presença de uma PAS não variada. Este achado está em contraste com alguns estudos que sugerem que TMI de intensidade moderada poderia diminuir a pressão arterial, deixando os valores de PC não modificados em indivíduos normotensos (VRANISH E BAILEY, 2015; DELUCIA et al., 2018) e hipertensos (FERREIRA et al., 2013). Mesmo a melhora da regulação da pressão arterial, relatada em indivíduos com hipotensão ortostática, como após lesão medular (ASLAN et al., 2016), não é evidente em nosso estudo, visto que o controle barorreflexo não é afetado pelo TMI. Essas considerações sugerem que, embora pertencendo à classe do TMI, essa modalidade de treino pode levar a efeitos de longo prazo diferentes dos relatados na literatura e/ou consequências de longo prazo dependendo da população treinada, reforçando a necessidade de padronização de protocolos de TMI para controlar melhor seus efeitos crônicos de acordo com o tipo de sujeitos tratados. Essa padronização parece ser obrigatória, especialmente se o TMI de intensidade moderada pode ser proposto como uma prática clínica no campo da fisioterapia e medicina esportiva.

## 5 CONCLUSÃO

Este estudo sugere que o TMI de intensidade moderada, tal como MIP60, melhora o controle autonômico cardíaco agindo sobre o ACR e esta melhoria é observada quando utilizado uma ferramenta causal condicionando a PAS e apenas sob um estímulo estressor simpático como ORTO. Esta melhoria parece ser independente do barorreflexo cardíaco porque as tendências usuais de SBR com ORTO são detectados após o treinamento MIP60. O presente resultado indica que os efeitos de longo prazo do TMI de intensidade moderada pode não ser limitada à pressão arterial e resistência vascular reduzidas (DELUCIA et al., 2018), mas podem ser mais amplos através do possível envolvimento de centros reguladores no tronco encefálico que não são especificamente dedicados ao controle da pressão arterial. Esta melhoria está associada exclusivamente com um TMI de intensidade moderada. Nós sugerimos que os efeitos favoráveis do TMI de intensidade moderada observados em pacientes com um elevado impulso simpático (FERREIRA et al., 2013; DA LUZ GOULART et al., 2016; MARTINS DE ABREU et al., 2017) e em idosos saudáveis (RODRIGUES et al., 2018) pode ser relacionado a um ACR melhorado mais evidente sob simpático estressor. A exploração dos mecanismos subjacentes aos efeitos do treinamento MIP60 pode favorecer sua aplicação específica como uma contramedida do aumento progressivo do impulso simpático contribuindo para a diminuição da FACR em situações fisiológicas e patológicas.

### *Declaração de ética*

Os estudos envolvendo participantes humanos foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) sob o protocolo 1.558.731. Os participantes forneceram consentimento informado por escrito para participar deste estudo.

### *Contribuições do autor*

AC e AP concebeu e projetou o estudo. RA, PR-S, CDS, ÉS e CAS realizou os experimentos. RA e BC analisaram os dados. RA e AP redigiram o manuscrito e prepararam as figuras. RA, AC, BC, PR-S, CDS, ÉS, CAS e AP interpretaram os resultados, editaram, revisaram o manuscrito e aprovaram a versão final.

### *Financiamento*

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Brasil (FAPESP, concede: 2016 / 22215-7; 2017 / 13402-0; e 2018 / 11123-0), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, bolsa: 001), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq (bolsa 3121938 / 2013-2).

### *Conflito de interesses*

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

## **6 REFERÊNCIAS**

- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 19, n. 6, p. 716–723, dez. 1974.
- AL-ANI, M. et al. Changes in R-R variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 74, n. 5, p. 397–403, 1996.
- ALBINET, C. T. et al. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. **European Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 4, p. 617–624, jul. 2010.
- ANGELL JAMES, J. E. The effects of changes of extramural, “intrathoracic”, pressure on aortic arch baroreceptors. **The Journal of Physiology**, v. 214, n. 1, p. 89–103, abr. 1971.
- ASLAN, S. C. et al. Respiratory Training Improves Blood Pressure Regulation in Individuals With Chronic Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 97, n. 6, p. 964–973, 2016.
- BARNETT, L.; BARRETT, A. B.; SETH, A. K. Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. **Physical Review Letters**, v. 103, n. 23, p. 238701, 4 dez. 2009.
- BARTSCH, R. et al. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. **Physical Review Letters**, v. 98, n. 5, p. 054102, 2 fev. 2007.
- BASELLI, G. et al. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 32, n. 2, p. 143–152, 1 mar. 1994.
- BASELLI, G. et al. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 44, n. 11, p. 1092–1101, nov. 1997.

BECKERS, F.; VERHEYDEN, B.; AUBERT, A. E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 6, p. H2560-2570, jun. 2006.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 3, n. 3, p. S79-81, dez. 1985.

CAIANI, E. G. et al. Evaluation of respiratory influences on left ventricular function parameters extracted from echocardiographic acoustic quantification. **Physiological Measurement**, v. 21, n. 1, p. 175–186, fev. 2000.

CATAI, A. M. et al. Effect of the Postural Challenge on the Dependence of the Cardiovascular Control Complexity on Age. **Entropy**, v. 16, n. 12, p. 6686–6704, 22 dez. 2014.

CONVERTINO, V. A. et al. Effects of inspiratory impedance on the carotid-cardiac baroreflex response in humans. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 14, n. 4, p. 240–248, ago. 2004a.

CONVERTINO, V. A. et al. Hemodynamics associated with breathing through an inspiratory impedance threshold device in human volunteers. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 9 Suppl, p. S381-386, set. 2004b.

COOKE, W. H. et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. **The Journal of Physiology**, v. 517, n. 2, p. 617–628, 1999.

CRYSTAL, G. J.; SALEM, M. R. The Bainbridge and the “reverse” Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. **Anesthesia and Analgesia**, v. 114, n. 3, p. 520–532, mar. 2012.

DE ABREU, R. M. et al. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, 7 set. 2017.

DE MARIA, B. et al. Characterization of the Asymmetry of the Cardiac and Sympathetic Arms of the Baroreflex From Spontaneous Variability During Incremental Head-Up Tilt. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 2 abr. 2019.

DELUCIA, C. M.; DE ASIS, R. M.; BAILEY, E. F. Daily inspiratory muscle training lowers blood pressure and vascular resistance in healthy men and women. **Experimental Physiology**, v. 103, n. 2, p. 201–211, 01 2018.

ECKBERG, D. L. Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli. **The Journal of Physiology**, v. 258, n. 3, p. 769–782, 1976.

ECKBERG, D. L. Point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 106, n. 5, p. 1740–1742; discussion 1744, maio 2009.

FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 61–67, 5 jun. 2013.

FURLAN, R. et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **Circulation**, v. 101, n. 8, p. 886–892, 29 fev. 2000.

- GARCIA, A. J. et al. Cardiorespiratory coupling in health and disease. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 175, n. 1–2, p. 26–37, abr. 2013.
- GOULART, C. D. L. et al. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, p. 1671–1677, 26 jul. 2016.
- 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. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354–381, mar. 1996.
- HIRSCH, J. A.; BISHOP, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. **The American Journal of Physiology**, v. 241, n. 4, p. H620–629, out. 1981.
- IATSENKO, D. et al. Evolution of cardiorespiratory interactions with age. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1997, p. 20110622, 28 ago. 2013.
- KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 25, n. 4, p. 263–266, ago. 2015.
- KAPLAN, D. T. et al. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. **Biophysical Journal**, v. 59, n. 4, p. 945–949, abr. 1991.
- KARSTEN, M. et al. The effects of inspiratory muscle training with linear workload devices on the sports performance and cardiopulmonary function of athletes: A systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine**, v. 34, p. 92–104, nov. 2018.
- KM, S. Central nervous mechanisms responsible for cardio-respiratory homeostasis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 381, p. 73–79, 1 jan. 1995.
- LAITINEN, T. et al. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 84, n. 2, p. 576–583, fev. 1998.
- LAITINEN, T. et al. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 96, n. 6, p. 2333–2340, jun. 2004.
- LOTRIČ, M. B.; STEFANOVSKA, A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 283, n. 3, p. 451–461, 15 ago. 2000.
- LURIE, K. G. et al. Augmentation of ventricular preload during treatment of cardiovascular collapse and cardiac arrest. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 4 Suppl, p. S162–165, abr. 2002.
- MARCHI, A. et al. Calibrated variability of muscle sympathetic nerve activity during graded head-up tilt in humans and its link with noradrenaline data and cardiovascular rhythms. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 11, p. R1134–R1143, 23 mar. 2016.
- MARTINS DE ABREU, R. et al. Effects of inspiratory muscle-training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 317, n. 6, p. R891–R902, 01 2019.

MAZZUCCO, C. E. et al. Mechanical ventilatory modes and cardioventilatory phase synchronization in acute respiratory failure patients. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 5, p. 895–911, maio 2017.

MILAN-MATTOS, J. C. et al. Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 3, p. 791–804, 6 dez. 2017.

MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1826–1831, out. 1994.

NEMATI, S. et al. Respiration and heart rate complexity: effects of age and gender assessed by band-limited transfer entropy. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 189, n. 1, p. 27–33, 1 out. 2013.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 4, p. H1777–H1785, 1 abr. 2005.

PARATI, G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 12, n. 2, p. 214–222, ago. 1988.

PENZEL, T. et al. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. **Frontiers in Physiology**, v. 7, 25 out. 2016.

POMERANZ, B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **The American Journal of Physiology**, v. 248, n. 1 Pt 2, p. H151-153, jan. 1985.

PORTA, A. et al. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 5, p. H2558–H2567, 1 nov. 2000.

PORTA, A. et al. Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 300, n. 2, p. R378-386, fev. 2011.

PORTA, A. et al. Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. **Computers in Biology and Medicine**, v. 42, n. 3, p. 298–305, mar. 2012.

PORTA, A. et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1997, p. 20120161, 28 ago. 2013a.

PORTA, A. et al. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 7, p. 1032–1042, 1 out. 2013b.

PORTA, A. et al. Effect of Age on Complexity and Causality of the Cardiovascular Control: Comparison between Model-Based and Model-Free Approaches. **PLOS ONE**, v. 9, n. 2, p. e89463, 24 fev. 2014.

- PORTA, A. et al. Conditional Self-Entropy and Conditional Joint Transfer Entropy in Heart Period Variability during Graded Postural Challenge. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0132851, 15 jul. 2015.
- PORTA, A. et al. Paced Breathing Increases the Redundancy of Cardiorespiratory Control in Healthy Individuals and Chronic Heart Failure Patients. **Entropy**, v. 20, n. 12, p. 949, dez. 2018.
- PORTA, A.; FAES, L. Wiener–Granger Causality in Network Physiology With Applications to Cardiovascular Control and Neuroscience. **Proceedings of the IEEE**, v. 104, n. 2, p. 282–309, fev. 2016.
- REHDER-SANTOS, P. et al. Critical inspiratory pressure - a new methodology for evaluating and training the inspiratory musculature for recreational cyclists: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 258, 7 maio 2019.
- RIEDL, M. et al. Cardio-Respiratory Coordination Increases during Sleep Apnea. **PLOS ONE**, v. 9, n. 4, p. e93866, 9 abr. 2014.
- RODRIGUES, G. D. et al. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 6, p. 1143–1152, jun. 2018.
- SAUL, J. P. et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. **The American Journal of Physiology**, v. 261, n. 4 Pt 2, p. H1231-1245, out. 1991.
- SCHREIBER, NULL. Measuring information transfer. **Physical Review Letters**, v. 85, n. 2, p. 461–464, 10 jul. 2000.
- SCHULZ, S. et al. Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: a review. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1997, p. 20120191, 28 ago. 2013.
- SCHULZ, S.; BÄR, K.-J.; VOSS, A. Analyses of Heart Rate, Respiration and Cardiorespiratory Coupling in Patients with Schizophrenia. **Entropy**, v. 17, n. 2, p. 483–501, fev. 2015.
- SEALS D R; SUWARNO N O; DEMPSEY J A. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. **Circulation Research**, v. 67, n. 1, p. 130–141, 1 jul. 1990.
- TAHA, B. H. et al. Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 78, n. 2, p. 638–645, fev. 1995.
- TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. **Circulation**, v. 93, n. 8, p. 1527–1532, 15 abr. 1996.
- TOSKA, K.; ERIKSEN, M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. **The Journal of Physiology**, v. 472, p. 501–512, dez. 1993.
- VRANISH, J. R.; BAILEY, E. F. Daily respiratory training with large intrathoracic pressures, but not large lung volumes, lowers blood pressure in normotensive adults. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 216, p. 63–69, 15 set. 2015.
- WIDJAJA, D. et al. Cardiorespiratory Information Dynamics during Mental Arithmetic and Sustained Attention. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, 4 jun. 2015.

YANA, K. et al. A time domain approach for the fluctuation analysis of heart rate related to instantaneous lung volume. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 40, n. 1, p. 74–81, jan. 1993.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

---

Os achados dessa tese ressaltam que o TMI realizado em intensidade moderada, pode ser um importante aliado na melhora do controle autonômico cardiovascular de repouso e em resposta a estímulos estressores de atletas recreacionais, e que essa adaptação pós TMI vai além da regulação cardiovascular, se estendendo também para o acoplamento cardiorrespiratório. Embora os mecanismos fisiológicos pelos quais o TMI melhora a regulação autonômica ainda não estejam totalmente esclarecidos, esse trabalho abre caminho para um novo direcionamento de teorias e hipóteses que vão além de hipóteses comumente utilizadas na literatura, como por exemplo, a atenuação do metaborreflexo.

Futuros estudos devem investigar a relação da melhora do controle autonômico cardíaco e da força de acoplamento cardiorrespiratório com o desempenho desportivo, avaliado não só por meio de testes clínicos laboratoriais, mas também durante os testes específicos de campo de acordo com o desporto. Além disso, como desdobramentos futuros iremos investigar a regulação autonômica cardiovascular e o acoplamento cardiorrespiratório dos atletas deste estudo e comparar os achados com os de indivíduos sedentários. Esse conhecimento permitirá o melhor entendimento do perfil autonômico cardiovascular de atletas de resistência aeróbia, bem como, determinar o impacto da respiração sobre as séries temporais do PC e PAS, induzidas pelo exercício físico convencional.

Além disso, esse estudo abre caminho para se investigar os efeitos de moderadas intensidades de TMI sobre o controle autonômico cardiovascular em populações especiais, as quais possuem como características clínicas, prejuízos na regulação autonômica cardiovascular e cardiorrespiratória de repouso e durante o ortostatismo.

## ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2016-2020)

---

*Artigos completos publicados ou aceitos para publicação em periódicos*

1. **ABREU, R. M.**; CATAI, A. M.; CAIRO, B.; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; SILVA, C. D.; SIGNINI, E. F.; SAKAGUCHI, C. A.; PORTA, A. A Transfer Entropy Approach for the Assessment of the Impact of Inspiratory Muscle Training on the Cardiorespiratory Coupling of Amateur Cyclists. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1-12, 2020. (Fator de Impacto: 3.201)
2. **MARTINS DE ABREU, RAPHAEL**; PORTA, ALBERTO; REHDER-SANTOS, PATRICIA; CAIRO, BEATRICE; DONISETE DA SILVA, CLAUDIO; DE FAVARI SIGNINI, ÉTORE; SAKAGUCHI, CAMILA AKEMI; CATAI, APARECIDA MARIA. Effects of inspiratory muscle training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 317, p. R891-R902, 2019. (Fator de Impacto: 2.992)
3. **ABREU, RAPHAEL MARTINS DE**; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; SIMÕES, RODRIGO POLAQUINI; CATAI, APARECIDA MARIA. Can high-intensity interval training change cardiac autonomic control? A systematic review. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, p. 279-289, 2019. (Fator de Impacto: 2.1)
4. **DE ABREU, RAPHAEL MARTINS**; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; MINATEL, VINICIUS; DOS SANTOS, GABRIELA LOPES; CATAI, APARECIDA MARIA. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. **Autonomic Neuroscience- Basic & Clinical**, v. 208, p. 29-35, 2017. (Fator de Impacto: 2.200)
5. **ABREU, R. M.**; SANTOS-HISS, M. D. B.; CATAI, A. M.; NEVES, V. R. Efeitos da fisioterapia cardiovascular fase II em paciente com infarto do miocárdio recente: estudo de caso. **Revista Inspirar**, v. 19, p. 1-20, 2019. (Qualis CAPES: B3)
6. MARIA, B.; BARI, V.; CAIRO, B.; VAINI, E.; **ABREU, R. M.**; PERSEGUINI, N.; MILAN-MATTOS, J.; REHDER-SANTOS, P.; MINATEL, V.; CATAI, APARECIDA MARIA; VECCHIA, L. D.; PORTA, A. Cardiac baroreflex hysteresis is one of the determinants of the heart period variability asymmetry. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 317, p. R539-R551, 2019. (Fator de Impacto: 2.992)
7. REHDER-SANTOS, P.; **ABREU, R.M.**; SIGNINI, E.F.; SILVA, C.D.; SAKAGUCHI, C.A.; CARLA C. DATO, C.C.; CATAI, A.M. Moderate and High-Intensity inspiratory muscle training equally improves inspiratory muscle strength and endurance: A double-blind randomized controlled trial. **International Journal of Sports Physiology and Performance**. [Accepted for publication], August 2020. (Fator de Impacto: 3.528)

8. REHDER-SANTOS, PATRICIA; MINATEL, VINICIUS; MILAN-MATTOS, JULIANA CRISTINA; SIGNINI, ÉTORE DE FAVARI; **DE ABREU, RAPHAEL** MARTINS; DATO, CARLA CRISTINA; CATAI, APARECIDA MARIA. Critical inspiratory pressure - a new methodology for evaluating and training the inspiratory musculature for recreational cyclists: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 20, p. 258, 2019. (Fator de Impacto: 1.883)
9. REIS, I. M. M.; BASSO-VANELLI, R. P.; BELTRAME, T.; FRADE, M. C. M.; **ABREU, R. M.**; CID, M. M.; CATAI, APARECIDA MARIA; OLIVEIRA, A. B.; JAMAMI, M. Acute Effects of the 6-Minute Pegboard and Ring Test in COPD. **Respiratory Care**, p. respcare.06948, 2019. (Fator de Impacto: 2.066)
10. SAKAGUCHI, C. A.; NIEMAN, D. C.; DE FAVARI SIGNINI, É.; **ABREU, RAPHAEL M.**; SILVA, C. D.; REHDER-SANTOS, P.; CAROSIO, M. G. A.; MARIA, R. M.; DATO, C. C.; ARAUJO, H. S. S.; VENANCIO, T.; FERREIRA, A. G.; CATAI, A. M. Chronic Influence of Inspiratory Muscle Training at Different Intensities on the Serum Metabolome. **Metabolites**, v. 10, p. 78, 2020. (Fator de Impacto: 4.097)
11. SAKAGUCHI, C. A.; NIEMAN, D. C.; SIGNINI, E. F.; **ABREU, R. M.**; CATAI, A. M. Metabolomics-Based Studies Assessing Exercise-Induced Alterations of the Human Metabolome: A Systematic Review. **Metabolites**, v. 9, p. 164, 2019. (Fator de Impacto: 4.097)
12. NGOMANE, A. Y.; **ABREU, R. M.**; CIOLAC, E. G. Effects of heated water-based exercise on blood pressure: A systematic review. **Fisioterapia em movimento**, v. 31, p. 1-16, 2018. (Qualis CAPES: B1)

*Manuscritos submetidos (em revisão)*

1. **ABREU, R.M.**; PORTA, A.; REHDER-SANTOS, P.; CAIRO, B.; SAKAGUCHI, C.A.; SILVA, C.D.; SIGNINI, E.F.; MILAN-MATTOS, J.C.; CATAI, A.M. Cardiorespiratory Coupling Strength in Athletes and Non-Athletes. **European Journal of Applied Physiology**. (Fator de Impacto: 2.580)
2. SILVA, C.D.; **ABREU, R.M.**; REHDER-SANTOS, P.; NORONHA, M.; CATAI, A.M. Can respiratory muscle training change the blood pressure levels in hypertension? A systematic review with meta-analysis. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. (Fator de Impacto: 3.255)
3. CAIRO, B.; **ABREU, R.M.**; BARI, V.; GELPI, F.; MARIA, B.; REHDER-SANTOS, P.; SAKAGUCHI, C.A.; SILVA, C.D.; SIGNINI, E.F.; CATAI, A.M.; PORTA, A. Optimizing phase variability threshold for automated synchrogram analysis of cardiorespiratory interactions in amateur cyclists. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*. (Fator de Impacto: 3.275)

*Resumos publicados em anais de congressos*

1. **ABREU, R. M.**; PORTA, A.; REHDER-SANTOS, P.; SAKAGUCHI, C. A.; SILVA, C. D.; SIGNINI, E. F.; MILAN-MATTOS, J.; CAIRO, B.; DE MARIA, B.; VAINI, E.; BARI, V.; CATAI, A. M. Cardiovascular Coupling during Postural Challenge in Athletes and Non-Athletes. In: **2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)**, 2020, Pisa. 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020. p. 1. (Publisher: IEEE Xplorer)
2. **ABREU, R. M.**; REHDER-SANTOS, P.; SIMÕES, R.P. CATAI, A.M. Effects of high-intensity interval training on cardiac autonomic control: a systematic review of randomized clinical trials. **ESC Prevent Cardiology Conference (EuroPrevent)**, 2019, Lisbon, Portugal. (Publisher: European Journal of Preventive Cardiology)
3. **ABREU, R. M.**; REHDER-SANTOS, P.; SIGNINI, E. F.; SAKAGUCHI, C. A.; SILVA, C. D.; DATO, C. C.; CATAI, A. M. Effects of inspiratory muscle training on cardiac autonomic control. In: **European Respiratory Society Congress (ERS)**, 2018, Paris, France. 2018. v. 52. p. PA1450. (Publisher: European Respiratory Journal)
4. **ABREU, R. M.**; CATAI, A. M.; CAIRO, B.; REHDER-SANTOS, P.; MARIA, B.; VAINI, E.; BARI, V.; PORTA, A. Assessment of the Coupling Strength of Cardiovascular Control via Joint Symbolic Analysis during Postural Challenge in Recreational Athletes. In: **2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)**, 2019, Berlin. **41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**, 2019. p. 2011. (Publisher: IEEE Xplorer)
5. **ABREU, R. M.**; REHDER-SANTOS, P.; SIGNINI, E. F.; SAKAGUCHI, C. A.; SILVA, C. D.; CATAI, A.M. Effects of inspiratory muscle training on cardiac autonomic control of recreational cyclists. In: **XXXIX Congress of the Society of Cardiology of the State of São Paulo (SOCESP)**, 2018, São Paulo, Brazil. Supplement SOCESP journal, 2018. v. 28. p. 318-318.
6. CAIRO, B.; **ABREU, R. M.**; BARI, V.; DE MARIA, B.; VAINI, E.; REHDER-SANTOS, P.; SAKAGUCHI, C. A.; SILVA, C. D.; SIGNINI, E. F.; CATAI, A. M.; PORTA, A. Effects of Inspiratory Muscle Training and Postural Challenge on Cardiorespiratory Coupling in Amateur Athletes. In: **2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)**, 2020, Pisa. 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2020. p. 1. (Publisher: IEEE Xplorer)
7. MARCAL, I. R.; FERNANDES, B.; AMARAL, V. T.; ARTHUSO, F. Z.; SANTINELLI, F. B.; **ABREU, R. M.**; CIOLAC, EMMANUEL GOMES. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous heated water-based exercise on cardiovascular variables in hypertensive older individuals. In: **American College of Sports Medicine Annual Meeting 2020**, 2020. Medicine & Science in Sports & Exercise 52 (7S), 2020. v. 52. p. 139.

8. SIGNINI, E. F.; SAKAGUCHI, C. A.; **ABREU, R. M.**; SILVA, C. D.; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA; DATO, CARLA CRISTINA; CAROSIO, M.; NIEMAN, D. C.; VENANCIO, T.; FERREIRA, A. G.; CATAI, APARECIDA M. Chronic Influence of Inspiratory Muscle Training at Different Intensities on the Serum Metabolome. In: **American College of Sports Medicine (ACSM) Annual Meeting**, 2020. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2020. v. 52. p. 884.

*Capítulos de livro publicados*

1. **ABREU, R. M.**; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA. Virtual reality and wearable electronic devices applied to cardiovascular physiotherapy. PROFISIO: Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2019, v. 2, p. 9-59.
2. SIMOES, R. P.; SIMOES, V. C.; **ABREU, R. M.**; REHDER-SANTOS, PATRÍCIA. High intensity interval training in cardiovascular rehabilitation. PROFISIO: Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória. 1ed.Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2018, v. 1, p. 105-174.

*Revisor de periódico*

Periódico: Clinics  
 Qualis CAPES: A2  
 Fator de Impacto: 1.127  
 Período: 2019 – Atual

*Formação complementar*

Curso: Basic Life Support (BLS)	2017
Carga horária: 6h	
Instituto: American Heart Association (AHA), United States.	
Curso: Escrita Científica	2018
Carga horária: 24h	
Instituto: Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Brasil.	
Curso: How to Write an Effective Research Paper	2020
Carga horária: 1h	
Instituto: Karger, Switzerland.	

# ANEXO A: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 1

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 208 (2017) 29–35



Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autneu](http://www.elsevier.com/locate/autneu)



## Review

### Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review



Raphael Martins de Abreu<sup>a</sup>, Patrícia Rehder-Santos<sup>a</sup>, Vinicius Minatel<sup>a</sup>,  
Gabriela Lopes dos Santos<sup>b</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiovascular Physical Therapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

<sup>b</sup> Laboratory of Neurological Physiotherapy Research, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Keywords

Breathing exercises  
Respiratory muscle training  
Cardiovascular oscillations

#### ABSTRACT

**Purpose:** To carry out a systematic review to determine if inspiratory muscle training (IMT) promotes changes in cardiovascular autonomic responses in humans.

**Methods:** The methodology followed the PRISMA statement for reporting systematic review analysis. MEDLINE, PEDro, SCOPUS and PubMed electronic databases were searched from the inception to March 2017. The quality assessment was performed using a PEDro scale. The articles were included if: (1) primary objective was related to the effects of IMT on the cardiovascular autonomic nervous system, and (2) randomized clinical trials and quasi-experimental studies. Exclusion criteria were reviews, short communications, letters, case studies, guidelines, theses, dissertations, qualitative studies, scientific conference abstracts, studies on animals, non-English language articles and articles addressing other breathing techniques. Outcomes evaluated were measures of cardiovascular autonomic control, represented by heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) indexes.

**Results:** The search identified 729 citations and a total of 6 studies were included. The results demonstrated that IMT performed at low intensities can chronically promote an increase in the parasympathetic modulation and/or reduction of sympathetic cardiac modulation in patients with diabetes, hypertension, chronic heart failure and gastroesophageal reflux, when assessed by HRV spectral analysis. However, there was no study which evaluated the effects of IMT on cardiovascular autonomic control assessed by BPV.

**Conclusion:** IMT can promote benefits for cardiac autonomic control, however the heterogeneity of populations associated with different protocols, few studies reported in the literature and the lack of randomized controlled trials make the effects of IMT on cardiovascular autonomic control inconclusive.

#### 1. Introduction

The study of cardiovascular autonomic control through indirect measures, such as blood pressure and heart rate variability (BPV and HRV, respectively) can help us to understand cardiac and vascular regulation in healthy subjects and patients with disorders. These non-invasive measures are also used to verify the efficacy of interventions in clinical settings (Montano et al., 2009), and as an independent predictor of mortality for different populations, since they have great reproducibility and feasibility (Task Force, 1996; Vanderlei et al., 2009). Thus, different modalities of physical exercises have been used to improve and/or restore the cardiovascular autonomic control, such as aerobic, resistance and respiratory exercises (Martínez et al., 2011; Ferreira et al., 2013; Caruso et al., 2015).

According to the literature, conventional methods, such as aerobic

and resistance exercises at low intensities promote beneficial adaptations in HRV, such as an increase in cardiac parasympathetic modulation and a decrease in sympathetic modulation at rest after training (Murad et al., 2012; Caruso et al., 2015). In the context of cardiovascular rehabilitation, these adaptations represent cardioprotective effects as rest parasympathetic activity predominance induces electrical stability, while sympathetic hyperactivity promotes cardiac overload, increasing the risk of cardiovascular events (Kleiger et al., 1987; Santos-Hiss et al., 2011; Murad et al., 2012; Caruso et al., 2015). On the other hand, respiratory exercises have developed as a complementary non-conventional method of physical activity to also promote benefits for the cardiovascular autonomic responses as changes in respiratory patterns have an influence on this system (Eckberg et al., 1985). During respiratory phases, oscillations occur in tidal volume, intrathoracic pressure and venous return, which promote different stimulation in the

\* Corresponding author at: Rodovia Washington Luís, km 235, Monjolinho, São Carlos, São Paulo 13565-905, Brazil.  
E-mail address: [mcatai@ufscar.br](mailto:mcatai@ufscar.br) (A.M. Catai).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2017.09.002>


Received 3 May 2017; Received in revised form 24 August 2017; Accepted 5 September 2017  
1566-0702/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

# ANEXO B: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 2

*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 317: R891–R902, 2019.  
First published October 9, 2019; doi:10.1152/ajpregu.00167.2019.

## RESEARCH ARTICLE | *Neural Control*

### Effects of inspiratory muscle-training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists

Raphael Martins de Abreu,<sup>1</sup>  Alberto Porta,<sup>2,3</sup> Patricia Rehder-Santos,<sup>1</sup> Beatrice Cairo,<sup>3</sup> Claudio Donisete da Silva,<sup>1</sup> Étore De Favari Signini,<sup>1</sup> Camila Akemi Sakaguchi,<sup>1</sup> and Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy; and <sup>3</sup>Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy

Submitted 5 June 2019; accepted in final form 1 October 2019

**Martins de Abreu R, Porta A, Rehder-Santos P, Cairo B, Donisete da Silva C, De Favari Signini É, Sakaguchi CA, Catai AM.** Effects of inspiratory muscle-training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 317: R891–R902, 2019. First published October 9, 2019; doi:10.1152/ajpregu.00167.2019.—Chronic effects of inspiratory muscle training (IMT) on autonomic function and baroreflex regulation are poorly studied. This study aims at evaluating chronic effects of different IMT intensities on cardiovascular control in amateur cyclists. A longitudinal, randomized, controlled blind study was performed on 30 recreational male cyclists undergoing IMT for 11 wk. Participants were randomly allocated into sham-trained group (SHAM,  $n = 9$ ), trained group at 60% of the maximal inspiratory pressure (MIP60,  $n = 10$ ), and trained group at critical inspiratory pressure (CIP,  $n = 11$ ). Electrocardiogram, finger arterial pressure, and respiratory movements were recorded before (PRE) and after (POST) training at rest in supine position (REST) and during active standing (STAND). From the beat-to-beat series of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP), we computed time domain markers, frequency domain indexes in the low frequency (0.04–0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) bands, an entropy-based complexity index (CI), and baroreflex markers estimated from spontaneous HP-SAP sequences. Compared with SHAM, the positive effect of MIP60 over the HP series led to the HF power increase during REST (PRE:  $521.2 \pm 447.5 \text{ ms}^2$ ; POST:  $1,161 \pm 878.9 \text{ ms}^2$ ) and the CI rise during STAND (PRE:  $0.82 \pm 0.18$ ; POST:  $0.97 \pm 0.13$ ). Conversely, the negative effect of CIP took the form of the decreased HP mean during STAND (PRE:  $791 \pm 71 \text{ ms}$ ; POST:  $737 \pm 95 \text{ ms}$ ). No effect of IMT was visible over SAP and baroreflex markers. These findings suggest that moderate-intensity IMT might be beneficial when the goal is to limit cardiac sympathetic hyperactivity at REST and/or in response to STAND.

arterial pressure; autonomic nervous system; baroreflex; breathing exercise; complexity; heart rate variability; sport medicine

#### INTRODUCTION

Inspiratory muscle training (IMT) is considered a supplementary tool to promote the performance of athletes via the

reduction of perceived breathlessness and attenuation of peripheral muscle fatigue, which are the main limitations in physical exercise practice (21, 25). Moreover, since IMT can evoke post-training modifications of respiratory patterns and these changes affect autonomic regulation, IMT has been investigated as a method to improve vagal control directed to the sinus node and lower arterial blood pressure (15, 24). Autonomic cardiovascular control is frequently studied noninvasively through the analysis of spontaneous fluctuations of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP), referred to as HP and SAP variability (30a). HP variability analysis was found to be useful to prescribe exercise intensity, monitoring modifications of cardiac autonomic control during training and measuring the chronic effect of exercise training programs (2, 27, 65). For example, a reduction of the magnitude of HP changes and, more specifically, a diminution of the respiratory sinus arrhythmia (RSA) were associated with fatigue and training overload (18). The assessment of the SAP variability, especially in the low frequency (LF, from 0.04 to 0.15 Hz) band, in connection of the characterization of cardiac baroreflex complements the analysis of HP variability (36, 37). Although it is well known that aerobic exercise and endurance training shifts sympathovagal balance toward vagal enhancement and sympathetic inhibition in athletes (1, 56), the effects of IMT on cardiovascular control are still unknown in this population (15).

In patients with cardiovascular disease, low-intensity IMT, namely at 30% of maximal inspiratory pressure (MIP), seems to be valuable because it increases RSA, as monitored via the high frequency (HF) power (from 0.15 to 0.5 Hz) of the HP series (15), thus supporting an increase in vagal modulation and a reduction in the sympathetic one. However, the improvement of the cardiac autonomic control in athletes might be limited given their higher basal vagal drive compared with sedentary or pathological individuals, or it might necessitate a higher-intensity IMT to become significant. The application of different IMT intensities over a population featuring a high basal vagal control could help in elucidating the basic mechanisms underlying the IMT effect at sinus node level and the IMT intensity necessary to observe sizable modifications of cardiac autonomic regulation. The effect of a high-intensity IMT on cardiac autonomic regulation is less frequently assessed. In healthy elderly subjects, it was observed that HP

Address for reprint requests and other correspondence: A. Porta, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, IRCCS Policlinico San Donato, Laboratorio di Modellistica di Sistemi Complessi, Via F. Fellini 4 20097, San Donato Milanese, Milano, Italy (e-mail: alberto.porta@unimi.it).

# ANEXO C: COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO - ESTUDO 3



## A Transfer Entropy Approach for the Assessment of the Impact of Inspiratory Muscle Training on the Cardiorespiratory Coupling of Amateur Cyclists

Raphael Martins de Abreu<sup>1</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>, Beatrice Cairo<sup>2</sup>, Patricia Rehder-Santos<sup>1</sup>, Claudio Donisete da Silva<sup>1</sup>, Étore De Favari Signini<sup>1</sup>, Camila Akemi Sakaguchi<sup>1</sup> and Alberto Porta<sup>2,3\*</sup>

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Andreas Voss,  
Institut für Innovative  
Gesundheitstechnologien (IGHT),  
Germany

#### Reviewed by:

Michal Javorka,  
Comenius University, Slovakia  
Satoshi Wase,  
Aichi Medical University, Japan

#### \*Correspondence:

Alberto Porta  
alberto.porta@unimi.it

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Autonomic Neuroscience,  
a section of the journal  
Frontiers in Physiology

Received: 24 June 2019

Accepted: 07 February 2020

Published: 25 February 2020

#### Citation:

Abreu RM, Catai AM, Cairo B,  
Rehder-Santos P, Silva CD,  
Signini ÉDF, Sakaguchi CA and  
Porta A (2020) A Transfer Entropy  
Approach for the Assessment of the  
Impact of Inspiratory Muscle Training  
on the Cardiorespiratory Coupling  
of Amateur Cyclists.  
Front. Physiol. 11:134.  
doi: 10.3389/fphys.2020.00134

<sup>1</sup> Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil, <sup>2</sup> Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy, <sup>3</sup> Department of Cardiothoracic – Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy

The strength of cardiorespiratory interactions diminishes with age. Physical exercise can reduce the rate of this trend. Inspiratory muscle training (IMT) is a technique capable of improving cardiorespiratory interactions. This study evaluates the effect of IMT on cardiorespiratory coupling in amateur cyclists. Thirty male young healthy cyclists underwent a sham IMT of very low intensity (SHAM,  $n = 9$ ), an IMT of moderate intensity at 60% of the maximal inspiratory pressure (MIP60,  $n = 10$ ) and an IMT of high intensity at the critical inspiratory pressure (CIP,  $n = 11$ ). Electrocardiogram, non-invasive arterial pressure, and thoracic respiratory movement (RM) were recorded before (PRE) and after (POST) training at rest in supine position (REST) and during active standing (STAND). The beat-to-beat series of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) were analyzed with the RM signal via a traditional non-causal approach, such as squared coherence function, and via a causal model-based transfer entropy (TE) approach. Cardiorespiratory coupling was quantified via the HP-RM squared coherence at the respiratory rate ( $K^2_{HP-RM}$ ), the unconditioned TE from RM to HP ( $TE_{RM \rightarrow HP}$ ) and the TE from RM to HP conditioned on SAP ( $TE_{RM \rightarrow HP|SAP}$ ). In PRE condition we found that STAND led to a decrease of  $TE_{RM \rightarrow HP|SAP}$ . After SHAM and CIP training this tendency was confirmed, while MIP60 inverted it by empowering cardiorespiratory coupling. This behavior was observed in presence of unvaried SAP mean and with usual responses of the baroreflex control and HP mean to STAND.  $TE_{RM \rightarrow HP}$  and  $K^2_{HP-RM}$  were not able to detect the post-training increase of cardiorespiratory coupling strength during STAND, thus suggesting that conditioning out SAP is important for the assessment



## ANEXO D: COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das respostas cardiovasculares, respiratórias e metabólicas ao treinamento muscular inspiratório utilizando a pressão respiratória crítica em ciclistas recreacionais: estudo clínico randomizado e controlado

**Pesquisador:** Aparecida Maria Catai

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 55990116.0.0000.5504

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.558.731

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo intervencional, controlado e cego que será desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar. O participantes da pesquisa serão trinta homens ciclistas recreacionais (20 a 40 anos) que serão aleatorizados em Grupo Placebo (GP, n=10), Grupo PThC (GPTHc, n=10) e Grupo 60% da PIMÁX (G60, n=10). Todos os participantes serão submetidos as seguintes avaliações: teste de função pulmonar, teste de força muscular respiratória (FMR), teste cardiopulmonar (TECP), teste de resistência muscular respiratória incremental (RMRi) [pressão respiratória máxima sustentada por 1 minuto (PThMÁX)] e testes de cargas constantes respiratórias (95%, 100% e 105% da PThMÁX) utilizando um resistor inspiratório de carga linear (PowerBreathe K5). Os participantes realizarão um treinamento muscular respiratório (TMI) que terá duração de 11 semanas (3 vezes por semana e 1 hora cada sessão). A sessão será composta de 3 séries de 15 minutos de respirações (100% do valor da carga de treinamento), com intervalo de 1 minuto entre elas. Como desfecho primário "Acredita-se que a realização do treinamento muscular inspiratório ajude a melhorar o condicionamento físico dos indivíduos treinados."

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo será "Verificar o efeito do TMI utilizando a PThC em comparação ao 60% da PIMÁX, na melhora da capacidade funcional aeróbica (VO<sub>2</sub> pico) e da carga de trabalho

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**UF:** SP

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

**CEP:** 13.565-905

**Município:** SAO CARLOS

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.558.731

máxima em Watts, avaliadas durante o TECP, em ciclistas recreacionais. E como objetivo secundário será "Avaliar as respostas cardiovasculares (FC, PAS, PAD, VS e RVP), respiratórias (PIMÁX, variáveis espirométricas, ventilação (VE), produção de gás carbônico (VCO<sub>2</sub>), índices de eficiência ventilatória) e metabólicas (VO<sub>2</sub>pico, oxihemoglobina, deoxihemoglobina e hemoglobina total) ao TMI nos três grupos avaliados. Avaliar se o TMI utilizando a PThC altera a sensação de dispneia e fadiga muscular periférica durante o TECP.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador responsável descreve como risco "Os participantes durante a participação do projeto poderão apresentar sintomas como falta de ar, cansaço e fadiga muscular periférica, porém nestes casos as avaliações serão interrompidas até que o participante se recupere. Além disso, todos os locais onde o projeto será realizado estão equipados com equipamentos para primeiros socorros e disponibilizarão de equipe de profissionais especializados e treinados para auxiliar em casos de intercorrências". E como benefícios "Os participantes realizarão avaliações que o colocarão a par do seu condicionamento cardiorrespiratório e poderão auxiliá-los na melhora de seu condicionamento físico. Além disso, os mesmos realizarão avaliações de composição corporal, exame de sangue, testes de força e resistência muscular respiratória, teste ergométrico clínico, teste cardiopulmonar e acompanhamento nutricional de forma gratuita, e receberão ao final da pesquisa, todos os resultados destas avaliações, além de orientações para a melhora da sua prática esportiva e para manutenção de bons hábitos de vida, prevenindo assim possíveis doenças".

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa apresenta relevância para a área em questão.

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

Folha de rosto e TCLE estão de acordo com a Resolução nº466/2012.

**Recomendações:**

Nada a declarar.

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

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos recomenda que os pesquisadores responsáveis consultem as normas do CEP e a resolução nº 466 de 2012, disponíveis na página da

**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: 1.558.731

Plataforma Brasil em caso de dúvidas.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_664443.pdf	02/05/2016 16:40:32		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Projeto_TMI_2016.pdf	02/05/2016 16:29:44	Patricia Rehder dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Comite_Etica_2016.pdf	02/05/2016 10:16:26	Aparecida Maria Catai	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_TMI_2016.pdf	02/05/2016 10:15:36	Aparecida Maria Catai	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 24 de Maio de 2016

---

**Assinado por:**  
**Ricardo Carneiro Borra**  
**(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