



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

**AJUSTES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM REPOUSO E
DURANTE O EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM ASMA CONTROLADA.**

ESTUDO I: Elevada modulação simpática e atenuada resposta da variabilidade da frequência cardíaca na asma controlada.

ESTUDO II: Responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados.

Aluna: Adriana Sanches Garcia de Araújo

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Co-orientadora: Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva

São Carlos - SP

2014

Adriana Sanches Garcia de Araújo

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

São Carlos - SP

2014

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

A663av

Araújo, Adriana Sanches Garcia de.

Ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em indivíduos com asma controlada / Adriana Sanches Garcia de Araújo. -- São Carlos : UFSCar, 2014.

66 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

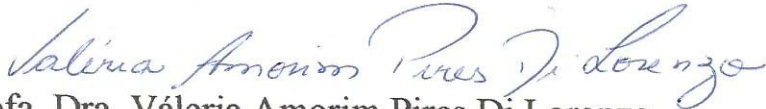
1. Asma. 2. Sistema nervoso autonômico. 3. Teste de exercício cardiopulmonar. 4. Broncoconstrição induzida pelo exercício. 5. Fisioterapia. I. Título.

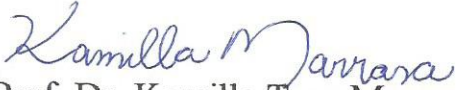
CDD: 616.238 (20^a)

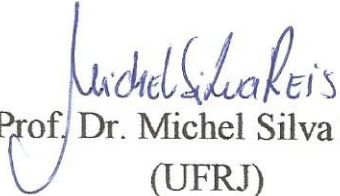
FOLHA DE APROVAÇÃO


Membros da Banca Examinadora para Defesa de Tese de Doutorado de ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAÚJO, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 29 de Agosto de 2014.

Banca Examinadora


Prof. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo
(UFSCar)


Prof. Dr. Kamilla Tays Marrara
(UNICEP)


Prof. Dr. Michel Silva Reis
(UFRJ)


Prof. Dra. Renata Trimer
(UFSCar)


Prof. Dra. Renata Gonçalves Mendes
(UFSCar)

Investigação conduzida nos laboratórios de Espirometria e Fisioterapia Respiratória (LEFiR) e Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP (2011/23771-7).

Dedicatória

À Minha família, a base de tudo, as pessoas mais importantes da minha vida, sem vocês eu não teria chegado até aqui....

Ao meu marido Marcos, um presente de Deus, por toda compreensão e apoio nos momentos difíceis, por suportar meus defeitos, tolerar meus humores, pelo imenso amor, carinho e companheirismo, por assumir sozinho e inúmeras vezes, o cuidado com nossos filhos para que eu pudesse prosseguir com esse trabalho. Sua surpreendente forma de ver a vida, me ensina e me torna uma pessoa melhor a cada dia. Seu apoio incondicional me encorajou muitas vezes a continuar firme nessa jornada, caminhar com você nessa vida me dá segurança e paz.

Aos meus filhos Lucas e Alice, minhas joias preciosas, duas Bênçãos de Deus em minha vida, que mesmo pequeninos compreenderam minha ausência física em muitos momentos até aqui. Vocês são a melhor parte de mim!

Aos meus amados pais, Cláudio e Ângela, que nunca mediram esforços para minha formação profissional e sempre me ensinaram a caminhar nessa vida seguindo os princípios éticos e morais, com respeito e amor. Meu Pai, a pessoa mais especial que já conheci, com ele aprendi a viver, a encarar a vida e a natureza humana, aceitando suas diferenças. Me ensinou o quanto é importante o valor da dignidade, sinceridade e honestidade. Nos momentos mais difíceis sempre está ao meu lado com palavras de afeto e otimismo. Meu herói e amado pai, essa conquista também é sua!!

À minha querida irmã Flávia, tão amada e importante em minha vida, que apesar de muito longe fisicamente está sempre presente em pensamento, constantemente me incentivando, apoiando e torcendo por mim!

Agradecimentos

À Deus, pela minha vida, por ter me acompanhado e me dado forças, diante de todas as dificuldades, para chegar até aqui.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, pela oportunidade, orientação, confiança e ensinamentos até aqui. Agradeço imensamente a compreensão, o apoio e o carinho durante as minhas duas gestações que ocorreram no decorrer da pós graduação. Meus sinceros agradecimentos, carinho e admiração!

À Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva, pela co-orientação, pela parceria nessa pesquisa, pela disponibilização de alguns equipamentos, pelas palavras de incentivo em muitos momentos, pelos momentos de descontração e risadas. Agradeço todos os momentos de discussão e ensinamentos... sempre havia tempo para me ouvir. Minha gratidão e respeito!

À minha irmã Flávia, meu cunhado Bruno e minha pequena e amada afilhada Júlia, pela compreensão de minha ausência em muitos momentos!

À todos os colegas do Laboratório de Espirometria e Fisioterapia Respiratória Ivanize Masseli, Júlia Gianjope, Marina Barusso, Dani Ohara, Camila, Ivana Labadessa e Anna Cláudia, pela contribuição direta ou indireta para a realização deste trabalho, pela agradável companhia diária, pelos momentos agradáveis de trabalho,

pelas risadas, brincadeiras, torcida e constante incentivo. Sem dúvida vocês fizeram a diferença!

Em especial ao meu colega de laboratório e querido amigo Juliano Arcuri, pela companhia em muitos momentos no laboratório, pelo auxílio estatístico, pela tradução dos artigos e principalmente por todos os ensinamentos e amizade. Muito Obrigada!

As colegas do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar Luciana Di Thommazo, Soraia Pilon, Renata Trimer, Renata Mendes, Milena Sperling, Livia Carvalho, Flávia Caruso, Camila Pantoni e todos os outros colegas que de maneira direta ou indireta contribuíram para que eu chegasse até aqui. Vocês sempre estiveram de braços abertos para me receber, ouvir e ensinar. Meus sinceros agradecimentos!!

Às colegas do apoio técnico Cris, Camila e Kate, pela disponibilidade e enorme contribuição nas coletas de dados.

À querida funcionária do DFisio Iolanda, que com seu cafezinho diário, seu carinho e suas lindas palavras, aquecia nosso meu coração e alegrava nossos dias!

Agradeço aos médicos Marcos Miranda de Araújo e Fabíola Galhardo Rizzati que disponibilizaram horas de seus trabalhos para me auxiliaram nessa pesquisa. Meus sinceros agradecimentos.

Aos voluntários que disponibilizaram parte de seu tempo e se propuseram a participar dessa pesquisa. Com toda certeza, sem vocês essa pesquisa não seria possível!

Aos funcionários do programa de pós graduação em fisioterapia pelo suporte, prestado, competência e também pelo apoio e paciência.

Aos professores da banca examinadora, pela disponibilidade e aceite em participar desta banca, pelas valiosas e relevantes contribuições para o este trabalho.

Muito Obrigada!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp, pelo apoio financeiro.

*“A manhã me ensina a caminhar
A tarde me ensina a refletir
A noite me ensina a descansar
E o amanhecer me ensina a seguir”*

Fabio Blest

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF	alta frequência
ApEn	entropia aproximada
ASR	arritmia sinusal respiratória
BD	broncodilatador
BF	baixa frequência
BF/AF	razão entre baixa frequência/alta frequência
BIE	broncoconstrição induzida pelo exercício
bpm	batimentos por minuto
CVF	capacidade vital forçada
DFA α	flutuações depuradas de tendência
DP	desvio-padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
FVC	forced vital capacity
FEV ₁	forced expiratory volume in the first second
HF	high frequency
HR	heart rate
HRV	heart rate variability
iR-R	intervalo das ondas R-R
ipm	incursões por minuto
LF	low frequency
M-ASR	manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória
n	número
M-RSA	respiratory sinus arrhythmia maneuver

Razão E/I	média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores dos intervalos R-R obtidos na fase inspiratória durante a fase expiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória.
rMSSD	raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes
SampEn	entropia da amostra
SNA	sistema nervoso autonômico
SD	desvio-padrão da dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade do <i>plot</i> de Poincaré
TVC	teste de exercício com velocidade constante
UFSCar	universidade Federal de São Carlos
VE	volume minuto expirado
VE/VVM	razão entre o volume minuto expirado e a ventilação voluntária máxima
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	volume expiratório forçado no primeiro segundo/ capacidade vital forçada
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VO ₂	consumo máximo de oxigênio
VVM	ventilação voluntária máxima
Δ IE	diferença entre as medias dos maiores valores de frequência cardíaca obtidos na fase inspiratória e as médias dos menores valores de frequência cardíaca obtidos durante a fase expiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória.

RESUMO

A asma é uma doença crônica, com períodos de exacerbação e piora da obstrução ao fluxo aéreo, podendo ser desencadeada por vários estímulos, incluindo o exercício, e está associada a disfunções do sistema nervoso autonômico (SNA). Nesse contexto, foram realizados dois estudos para avaliação dos ajustes do SNA em voluntários asmáticos, em diferentes situações. O primeiro estudo intitulado: “*Elevada modulação simpática e atenuada resposta da variabilidade da frequência cardíaca na asma controlada*”, teve como objetivo avaliar os ajustes dos índices de modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso, na manobra de mudança postural e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. A avaliação de 12 voluntárias asmáticas, incluiu prova de função pulmonar e medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nas diferentes posições e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. Os resultados sugerem que na asma parece haver associação da obstrução ao fluxo aéreo com reduzida variabilidade total, e além disso, frente à mudança postural parece haver reduzido ajuste do sistema nervoso simpático em mulheres asmáticas. Diante destes resultados, objetivamos avaliar a VFC também durante o exercício em voluntários asmáticos. Sendo assim, o segundo estudo intitulado: “*Responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados*”, avaliou os ajustes da modulação autonômica cardíaca durante o exercício e sua associação com a presença de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE). Dezesesseis voluntários com asma foram submetidos a um teste de exercício de carga constante em esteira, manobras de capacidade vital forçada antes e após o teste de exercício e registro da FC e dos intervalos R-R. Com este segundo estudo, pode-se concluir que em asmáticos, mesmo com a doença controlada, há prejuízo nos ajustes autonômicos posturais e durante o exercício, bem como reduzida complexidade dos sistemas dinâmicos de VFC durante o exercício.

Palavras-chave: asma, controle da frequência cardíaca, sistema nervoso autonômico, fisioterapia, teste de exercício, broncoconstrição induzida pelo exercício.

ABSTRACT

Asthma is a chronic disease, with periods of exacerbation and worsening of airflow obstruction and may be triggered by various stimuli, including exercise, and is associated with dysfunction of the autonomic nervous system (ANS). In this context, two studies were conducted to assess adjustments of ANS in asthmatic volunteers in different situations. The first study was entitled: “Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability response in controlled asthma”, was designed to evaluate the adjustments of indices of autonomic modulation of heart rate (HR) at rest in supine and seated positions and during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA). The assessment of 12 asthmatic volunteers included pulmonary function tests and measures of heart rate variability (HRV). The results suggest that in asthma appears to be an association of airflow obstruction with reduced total variability, and in addition, to postural change seems to be reduced adjustment of the sympathetic nervous system in asthmatic women. The second study entitled: “Airway responsiveness at exercise recovery and adjustments of heart rate variability at rest and exercise in controlled asthma”, evaluated the adjustments of cardiac autonomic modulation during exercise its association with the exercise induced bronchoconstriction. Sixteen asthmatics volunteers underwent constant speed exercise test, forced vital capacity maneuver before and after exercise testing and register of HR and R-R intervals. With this second study, it can conclude that in asthmatics, even with controlled disease, injury presents postural and autonomic adjustments during the year and reduced complexity of dynamical systems of HRV during exercise.

Palavras-chave: lung obstructive disease, heart rate control, autonomic nervous system, physiotherapy, heart rate variability, exercise testing, exercise induced bronchoconstriction, physiotherapy.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	2
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - CONTEXTUALIZAÇÃO	7
2. ESTUDO I	9
Elevada modulação simpática e atenuada resposta da variabilidade da frequência cardíaca na asma controlada.	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO	12
MÉTODOS	13
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
3. ESTUDO II	36
Responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados.	
RESUMO.....	37
ABSTRACT.....	38
INTRODUÇÃO	39
MÉTODOS	40
RESULTADOS	46
DISCUSSÃO	52
CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS	59
5. ANEXOS	61
ANEXO A.....	62
Carta de submissão/revisão do primeiro estudo no periódico “ <i>Journal of Asthma</i> ”	
ANEXO B.....	62
Carta de submissão/revisão do segundo estudo no periódico “ <i>Respiratory Medicine</i> ”	63
ANEXO C.....	64
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar	
ANEXO D.....	65
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

CONTEXTUALIZAÇÃO

A asma acomete 300 milhões de indivíduos de todas as idades (1) sendo a doença pulmonar mais comum em países desenvolvidos e em desenvolvimento (2) e considerada um problema sério de saúde pública no mundo (1). É uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, responsável por recorrentes episódios de obstrução ao fluxo aéreo em resposta a vários estímulos ambientais e também com influência de fatores genéticos. Esta obstrução ao fluxo aéreo caracteriza-se pela ocorrência de broncoespasmo, dispnéia, sensação de aperto no peito e tosse, que podem ser reversíveis espontaneamente ou com tratamento medicamentoso (1, 3). Vários fatores podem desencadear a obstrução ao fluxo aéreo tais como poluição, exposição ocupacional, fumaça de cigarro, ácaros, mudanças de temperatura, infecções respiratórias e também o exercício. A maioria das crises de asma são de curta duração, mas elas são responsáveis por um grande número de atendimentos em emergência, internação em UTI e até óbito (4)

O exercício físico é um dos mais frequentes desencadeadores de obstrução ao fluxo aéreo, denominado de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE), sendo esta, uma condição onde há estreitamento transitório das vias aéreas que pode ocorrer durante ou após o exercício (5). Ocorre com mais frequência após o exercício, pois durante exercício, as catecolaminas circulantes e maior atividade do sistema simpático reduzem os tônus da musculatura brônquica. A BIE pode ocorrer em qualquer idade e é responsável pela maioria das crises de asma na infância (6), com alta prevalência em indivíduos com diagnóstico de asma, sendo a grande maioria adultos jovens e atletas, e também podendo levar à morte (7). Acredita-se que o mecanismo da BIE seja multifatorial sendo duas, as principais hipóteses: 1) perda de água na superfície das vias aéreas causada principalmente pela hiperventilação, e 2) rápida alteração de temperatura causando hiperemia reativa, edema e estreitamento da via aérea (8, 9). O ar seco e em grandes volumes nas vias aéreas levam a um estado hiperosmolar,

resultando na liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, prostaglandinas e leucotrienos que são importantes constritores da musculatura lisa brônquica (8-10), a presença de células inflamatórias no muco expectorado, investigada em alguns estudos, sugerem uma terceira hipótese, inflamatória, para o aparecimento de BIE (11).

Adicionalmente, a remodelação da membrana basal subepitelial identificada em indivíduos com asma leve, provavelmente diminui a capacidade de responder à perda de água, isto por sua vez, resulta no recrutamento das vias aéreas respiratórias de menor calibre para o processo de umidificação, aumentando a hiperreatividade das vias aéreas (9). Além disso, durante o exercício, o grande volume de ar que é frequentemente mais frio que a temperatura corporal, na maioria das vezes supera a capacidade das vias aéreas superiores de aquecer o ar inspirado de forma eficaz e, conseqüentemente, o ar frio atinge as vias aéreas distais, podendo resultar em estreitamento das vias respiratórias, devido à hiperemia reativa da microvasculatura brônquica, com subsequente aumento das pressões hidrostáticas capilar, causando edema e obstrução (9, 12).

Do ponto de vista da regulação do calibre das vias aéreas, o sistema nervoso autonômico, por meio da ação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, provoca efeitos de broncodilatação e broncoconstrição respectivamente, na musculatura lisa das vias aéreas. Especificamente, o sistema parassimpático, através de seu eferente, o nervo vago, e receptores colinérgicos, desempenham função primária na manutenção dos tónus da via aérea e na secreção de muco (13), e além disso, diversos estudos sugerem sua ação na fisiopatologia da asma (13, 14). Estudos prévios apontam desajustes no balanço simpato-vagal sobre o controle da frequência cardíaca (FC) em doenças cardiorrespiratórias crônicas, (15, 16), mostrando reduzida variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nesses indivíduos. Alterações nos intervalos R-R do eletrocardiograma, definidas como VFC, são normais, esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e

ambientais diários, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, e sono. A análise da VFC é uma técnica não invasiva, e constitui um procedimento valioso para a avaliação da função do sistema nervoso autonômico (SNA) em muitas condições clínicas (15). Consiste da análise das séries temporais dos intervalos R-R (iR-R), com medidas tradicionais no domínio do tempo e da frequência e também da análise dos sistemas dinâmicos não lineares que mostram a complexidade e irregularidade dos sistemas (17).

Especificamente na asma, alguns estudos exploram a relação do sistema nervoso parassimpático com quadros de exacerbações da doença, mostrando hiperatividade parassimpática nos quadros de broncoconstrição (18). Por outro lado, há poucos estudos que demonstram o controle autonômico da FC quando a asma está controlada, entretanto, a maioria dos estudos existentes foi realizado em crianças durante tratamento com broncodilatadores (19, 20). Dessa forma, ainda é escassa a existência de estudos que investigaram a função autonômica cardíaca em asmáticos adultos jovens, tanto na condição de repouso, durante seus ajustes posturais, como em exercício físico.

Diante dessas considerações, elaboramos o primeiro estudo intitulado: “*Elevada modulação simpática e atenuada resposta da variabilidade da frequência cardíaca na asma controlada*”, sendo formulada a hipótese de que mesmo na doença controlada, pode haver alteração no ajuste autonômico cardíaco. Nesse estudo foi avaliada a modulação autonômica da frequência cardíaca em diferentes posturas, como também, durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. Em seguida, buscamos compreender também esses ajustes na população asmática durante o exercício, visto que, o mesmo induz importantes ajustes autonômicos cardíacos para responder às demandas teciduais e orgânicas (21). Alguns estudos exploraram os ajustes autonômicos da frequência cardíaca durante o exercício físico em doenças respiratórias crônicas (22, 23), adicionalmente, estudos com asma têm mostrado

efeito benéfico do treinamento físico para controle da BIE (24, 25). Como em repouso, durante o exercício ainda é escassa a informação do controle autonômico da frequência cardíaca em asmáticos. Além disso, não é de nosso conhecimento estudos que mostram a relação do controle autonômico cardíaco com a BIE nessa população, sendo assim, propusemos a realização do segundo estudo intitulado: *“Responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados”*, e formulamos a hipótese que existe associação entre a BIE com os ajustes da frequência cardíaca frente às demandas impostas pelo exercício físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - CONTEXTUALIZAÇÃO

1. Global Initiative for Asthma G. The Global Strategy for asthma management and prevention. 2012.
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004 Mar;125(3):1081-102. PubMed PMID: 15006973.
3. Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respiratory care*. 2008 Jun;53(6):751-67; discussion 67-9. PubMed PMID: 18501029.
4. McFadden ER, Jr. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):740-59. PubMed PMID: 14522812.
5. De Fuccio MB, Nery LE, Malaguti C, Taguchi S, Dal Corso S, Neder JA. Clinical role of rapid-incremental tests in the evaluation of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2435-42. PubMed PMID: 16236906.
6. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):25S-30S. PubMed PMID: 20668015.
7. Becker JM, Rogers J, Rossini G, Mirchandani H, D'Alonzo GE, Jr. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Feb;113(2):264-7. PubMed PMID: 14767440.
8. Billen A, Dupont L. Exercise induced bronchoconstriction and sports. *Postgraduate medical journal*. 2008 Oct;84(996):512-7. PubMed PMID: 19017835.
9. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Sep;106(3):453-9. PubMed PMID: 10984363.
10. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports medicine*. 2002;32(9):583-600. PubMed PMID: 12096931.
11. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR, Jr., Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15;172(6):679-86. PubMed PMID: 15947280. Pubmed Central PMCID: 2041799.
12. Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3966-74. PubMed PMID: 16354868.
13. Scott GD, Fryer AD. Role of parasympathetic nerves and muscarinic receptors in allergy and asthma. *Chemical immunology and allergy*. 2012;98:48-69. PubMed PMID: 22767057. Pubmed Central PMCID: 4039300.
14. Rees WL. The role of the autonomic nervous system in asthma and allied disorders. *Journal of psychosomatic research*. 1965 Sep;9(1):159-63. PubMed PMID: 5857609.
15. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004 Sep 4;134(35-36):514-22. PubMed PMID: 15517504.
16. European Society of Cardiology. 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*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PubMed PMID: 8598068.
17. Vanderlei LCM, Pastre, C.M., Hoshi, R.A., Carvalho, T.D. , Godoy, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
18. Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M. Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma--evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *Kobe J Med Sci*. 1996 Dec;42(6):347-59. PubMed PMID: 9153972.

19. Jartti TT, Kaila TJ, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Vanto TT, Valimaki IA. Altered cardiovascular autonomic regulation after 2-week inhaled salbutamol treatment in asthmatic children. *Eur J Pediatr*. 1997 Nov;156(11):883-8. PubMed PMID: 9392406.
20. Jartti TT, Kaila TJ, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Vanto TT, Valimaki IA. Altered cardiovascular autonomic regulation after salmeterol treatment in asthmatic children. *Clin Physiol*. 1998 Jul;18(4):345-53. PubMed PMID: 9715761.
21. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progress in cardiovascular diseases*. 2006 Mar-Apr;48(5):342-62. PubMed PMID: 16627049.
22. Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, Oliveira CR, Fregonezi GA, Resqueti VR, et al. Potential effect of 6 vs 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24594853.
23. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simoes RP, Martins LE, Catai AM, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2009 Oct;103(10):1503-10. PubMed PMID: 19464865.
24. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Feb;43(2):197-203. PubMed PMID: 20581719.
25. Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:38. PubMed PMID: 23758826. Pubmed Central PMCID: 3751945.

2. ESTUDO I

Elevada modulação simpática e atenuada resposta da variabilidade da frequência cardíaca na asma controlada.

Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability response in controlled asthma. (Artigo aceito para publicação no periódico “Journal of Asthma”. Autores: Adriana Sanches Garcia de Araújo, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Cristiane Lubk Garbim, Ivana Gonçalves Labadessa, Soraia Pilon Jürgensen, Luciana Di Thommazo-Luporini, Audrey Borghi-Silva)

RESUMO

Objetivos: comparar os índices da modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso de mulheres asmáticas controladas com mulheres saudáveis e correlacionar esses índices com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Métodos: dez voluntárias saudáveis e doze voluntárias asmáticas foram incluídas nesse estudo transversal. As voluntárias foram submetidas a avaliações iniciais que constaram de teste de exercício cardiopulmonar, espirometria e registro da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nas posições de repouso supina e sentada, bem como durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR). Resultados: no repouso supino quando comparadas com voluntárias saudáveis, as voluntárias asmáticas apresentaram maior FC (77,1±9,9 vs 68,7±8,7 bpm) e menor iR-R (792,4±104,0 vs 887,5±112,7 ms), com predomínio do índice baixa frequência (BF) (50,8±17,5 vs 29,2±11,1) e menor alta frequência (AF) (49,0±17,2 vs 70,7±11,1) em unidades normalizadas. Durante a M-ASR, as voluntárias asmáticas também apresentaram maiores valores de FC (81,3±9,0 vs 72,4±7,6 bpm) e menores valores de iR-R (754,5±81,1 vs 846,4±81,4 ms) e entropia aproximada (ApEn) (0,7±0,0 vs 0,8±0,1). Ambos os grupos apresentaram maiores valores de FC, e menores valores de rMSSD e SD1 (p<0,05) na posição sentada quando comparada a supina, embora nas asmáticas não foi observada variações frente a mudança postural para os índices no domínio da frequência. O VEF₁ (% predito) apresentou correlação positiva alta com AF (r=0,71, p= 0,008) e negativa com o BF (r= - 0,71), p=0,008). Conclusão: Na asma controlada em mulheres adultas, parece haver um predomínio da modulação simpática e atenuada resposta frente à mudança postural e durante a M-ASR. Além disso, o grau da obstrução das vias aéreas está associado a prejuízos na variabilidade total, sobretudo frente à mudança postural.

Palavras-chave: asma, controle da frequência cardíaca, sistema nervoso autonômico, fisioterapia.

ABSTRACT

Objective. To compare the autonomic modulation of the heart rate (HR) in asthmatic and healthy women and to correlate it with the forced expiratory volume in the first second (FEV₁). *Methods.* Ten healthy and twelve asthmatic women were included in this cross-sectional study. The volunteers underwent a cardiopulmonary exercise test, spirometry and a register of the heart rate variability (HRV) while at rest in supine and seated positions and during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA). *Results.* At rest in supine, when compared to the healthy women, the asthmatic volunteers presented a higher HR (77.1±9.9 vs 68.7±8.7bpm) and shorter iR-R (792.4±104.0 vs 887.5±112.7ms). Moreover, there was an increased low frequency index (50.8±17.5 vs 29.2±11.1n.u.) and decreased high frequency index (49.0±17.2 VS 70.7±11.1n.u.). During the M-RSA, the asthmatic women presented higher HR (81.3±9.0 vs 72.4±7.6bpm) and smaller values of iR-R (754±81.1 vs 846.4±81.4ms) and ApEn (0.7±0.0 vs 0.8±0.1). Both groups presented higher values of HR, and smaller values of HRV indices, such as rMSSD, SD1 (p<0.05) in the seated position when compared with the supine position, although there was no changes in the indices of the frequency domain. The FEV₁ (% predicted) was strongly correlated with HF (r=0, 71, p=0,008) and negative with LF (r= - 0, 71, p=0,008). *Conclusion.* Controlled asthma in adult women appears to induce an increased sympathetic modulation and an attenuated response to the postural changes and the M-RSA. Furthermore, there is a correlation between the airways' obstruction and the HRV, especially during postural changes.

Keywords: Lung Obstructive Disease, autonomic nervous system, heart rate control, physical therapy

INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por hiperreatividade brônquica que frequentemente é reversível espontaneamente ou após o uso de medicamentos, sendo mais prevalente em mulheres na vida adulta (1). É conhecido que doenças cardiorrespiratórias crônicas provocam desajustes no balanço simpato-vagal sobre o controle da frequência cardíaca (FC) (2, 3), apresentando reduzida variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O sistema nervoso autonômico tem função primária na regulação do calibre das vias aéreas e vários estudos tem mostrado que a fisiopatologia da asma está associada às disfunções autonômicas (4-6), geralmente com aumento da atividade vagal em repouso evidenciada em crises agudas de asma (4, 7, 8), que segundo Hashimoto et al. (5), este aumento da atividade parassimpática é um fator integrante na hiperreatividade brônquica.

O controle autonômico da FC também é modulado pelos ciclos respiratórios, sendo uma condição fisiológica caracterizada pela variação da FC em função da respiração, primariamente mediada pela modulação parassimpática no nodo sinusal. Durante a respiração espontânea, há interação sincrônica entre as fases respiratórias e o controle da FC (9). Na fase inspiratória ocorre aumento da FC e na expiratória ocorre redução da FC. Este fenômeno é explicado pela retirada e retomada da atividade vagal no nodo sinusal, respectivamente e chamado de arritmia sinusal respiratória (ASR) (10, 11). Uma abordagem metodologicamente controlada dessa condição caracteriza-se por manobras respiratórias controladas que acentuam a ASR (M-ASR) (12, 13).

A análise da VFC tem sido utilizada como marcador diagnóstico e no prognóstico de inúmeras doenças cardiorrespiratórias crônicas (14). A partir do processamento dos valores de FC e dos intervalos entre as ondas R no eletrocardiograma (iR-R) é possível obter índices de VFC que trazem informações do controle do sistema nervoso autonômico no cronotropismo cardíaco. A avaliação autonômica da FC no repouso e nas mudanças posturais

de supina para sentada também têm sido utilizadas, considerando que essas mudanças posturais provocam adaptações fisiológicas com esperado aumento da modulação simpática. Além disso, a análise da interação dos ciclos respiratórios e das oscilações da FC por meio da ASR poderá fornecer importante avaliação do controle autonômico em pacientes asmáticos. Sendo uma doença crônica, a asma pode resultar em alteração dos ciclos respiratórios, com consequente alteração do controle autonômico da FC mesmo em condições controladas.

Considerando que há poucas evidências na literatura sobre o controle autonômico da FC na asma controlada, formulamos a hipótese de que mesmo na doença controlada, pode haver alteração nos ajustes da FC frente aos estímulos de mudança postural e também durante a M-ASR.

Sendo assim, os objetivos desse estudo foram comparar os índices de modulação autonômica da FC em repouso, na postura supina e sentada e durante as M-ASR de mulheres asmáticas controladas com mulheres saudáveis; e correlacionar as variáveis de VFC com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁).

MÉTODOS

Este estudo observacional transversal foi conduzido nos laboratórios de Espirometria e Fisioterapia Respiratória (LEFiR) e Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar, São Carlos, São Paulo, Brasil), no período de Junho de 2013 a Dezembro de 2013 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, sob parecer nº 018/2012. Foram selecionadas voluntárias sedentárias com idade entre 18 e 45 anos para compor o grupo asma (GA) e o grupo controle (GC), as quais foram informadas a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidas e assinaram o termo de consentimento antes da participação no estudo. Os critérios de inclusão para o GA foram o diagnóstico clínico e espirométrico de asma,

classificação da asma quanto à gravidade em intermitente, quanto ao nível de controle como controlada, sendo que o quadro controlado é caracterizado por: ausência de sintomas diurnos ou necessidade de medicação para alívio dos sintomas, ou sintomas duas vezes ou menos por semana, nenhuma limitação para atividades ou sintoma noturno/despertares e espirometria normal (como apresentado nos critérios da Iniciativa Global para Asma (1)), em acompanhamento médico regular com pneumologista, ausência de outras doenças respiratórias, metabólicas ou cardiovasculares, não fumantes, não etilistas, não gestantes.

O GC foi composto por voluntárias aparentemente saudáveis, com valores espirométricos basais dentro da normalidade (15), sem história prévia de doenças respiratórias, cardiovasculares e/ou metabólicas. Foram excluídas voluntárias que apresentavam quaisquer sinais de exacerbação da asma nas três semanas que antecederem as avaliações com visita médica não agendada, ou que não aceitaram participar do estudo e as que não contemplavam os critérios de inclusão listados acima.

Procedimento experimental:

Todas as voluntárias foram inicialmente avaliadas individualmente, no período da tarde, submetidas à avaliação clínica e fisioterapêutica, prova de função pulmonar, teste de exercício cardiopulmonar para avaliação da capacidade funcional, receberam orientações para na véspera e no dia dos testes e das coletas de VFC evitar consumo de bebidas estimulantes, não realizar atividade física 24 horas antes dos testes, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada. Broncodilatadores (BD) de ação curta foram suspensos por pelo menos 6 horas e os BD de ação prolongada e corticosteroides inalatórios foram suspensos por pelo menos 12 horas antes dos testes de exercício e de função pulmonar e também antes da coleta de VFC (16, 17).

O teste de exercício cardiopulmonar máximo ou sintoma limitado foi realizado em esteira, segundo as recomendações de Neder e Nery (17), seguindo o protocolo de Balke modificado (17, 18), utilizando um equipamento de ergoespirometria portátil (Oxycon Mobile®, Mijnhardt/Jäger, Würzburg, German), e monitoradas por meio de um eletrocardiógrafo digital (USB/Wincardio – Brasília, Distrito Federal, Brasil).

As provas de função pulmonar foram realizadas por meio de um equipamento de ergoespirometria (Oxycon Mobile®, Mijnhardt/Jäger, Würzburg, German) utilizando uma máscara oronasal (Dräger®) que foi adaptada à face das voluntárias. Foram realizadas as manobras de capacidade vital lenta e de capacidade vital forçada (CVF) a qual permitiu determinar o VEF₁ e a razão VEF₁/CVF. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados seguindo as normas das Diretrizes Brasileiras para o Teste de Função Pulmonar (15).

O registro da FC e dos iR-R foram realizados para todas as voluntárias em um ambiente com temperatura controlada entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, no mesmo período do dia (entre 13 e 17 horas), utilizando um cardiofrequencímetro marca Polar® modelo RS800CX™ (Polar Electro Co. Ltda. Kempele, Oulu, Finland). A cinta elástica do cardiofrequencímetro foi alinhada ao terço distal do esterno e o receptor de FC Polar® (Polar Electro Co. Ltda. Kempele, Oulu, Finland) foi colocado no punho das voluntárias. As voluntárias foram mantidas por aproximadamente 10 minutos em repouso na posição supina para que a FC atingisse valores basais. Após este repouso inicial a FC foi coletada durante 10 minutos nessa mesma posição supina e em seguida 10 minutos na posição sentada.

Na sequência, a coleta foi repetida durante a realização da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) durante quatro minutos. Durante a M-ASR, as voluntárias foram orientadas a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas,

variando o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total até o volume residual, com o objetivo de que cada ciclo respiratório fosse executado em 10 segundos, sendo 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração, totalizando cinco a seis ciclos respiratórios por minuto, em que se espera obter a máxima ASR (13). As voluntárias também foram orientadas a controlar sua frequência respiratória seguindo comando verbal do pesquisador e podendo acompanhar o tempo em um relógio de ponteiros.

Processamento de dados:

Após a coleta da FC e dos iR-R, os registros foram transferidos a um computador e gravados por meio do software Polar ProTrainer 5TM®. A seleção do trecho para análise das condições de repouso supino foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R(ms) no período de 10 minutos, em que foi selecionado o período com maior estabilidade do sinal e que apresentasse uma frequência de amostragem de, no mínimo, 256 pontos (2). Todos os batimentos ectópicos e artefatos do sinal foram excluídos manualmente e somente 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. A série de 256 pontos de iR-R sequenciais coletados foi analisada utilizando o software Kubios HRV (MATLAB, versão 2.1, Kuopio, Finland) (Figura 1). As análises de VFC foram realizadas no domínio do tempo e da frequência como também os índices não lineares foram avaliados na posição supina, sentada e durante a M-ASR.

Para a análise da VFC no domínio do tempo foram obtidos os seguintes índices: média da FC, média dos iR-R, raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre iR-Rs normais adjacentes (rMSSD). No domínio da frequência foram obtidos os índices baixa frequência (BF) em unidade normalizada, que reflete a atividade simpática, e alta frequência (AF) em unidade normalizada, demonstrando atividade parassimpática, bem como a razão entre as bandas de baixa e alta frequência (razão BF/AF), que reflete o balanço simpato-vagal. Foi

calculado para os dois grupos o delta (Δ sentado-supino) das variáveis entre as posições supina e sentada, que foi obtido pela diferença dos valores médios dos índices de VFC entre as posições sentado-supino.

Adicionalmente, as análises no domínio do tempo e da frequência também foram realizadas nos iR-R adquiridos durante a realização da M-ASR. Foram calculados a partir da FC e dos iR-R obtidos por meio da M-ASR(19): a razão expiração/inspiração(E/I) = média dos maiores valores de iR-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iR-R da fase inspiratória da M-ASR e a diferença inspiração-expiração (Δ IE) = diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos na fase inspiratória e a média dos menores valores de FC na fase expiratória da M-ASR(13).

Os índices não lineares da VFC utilizados foram obtidos através das análises de DFA α 1 e DFA α 2 (flutuações depuradas de tendência - DFA α), como o expoente de escala de curto prazo e longo prazo respectivamente em uma série temporal de iR-R, sendo utilizados para a detecção de possíveis anormalidades presentes em um sujeito (20). Adicionalmente foram obtidas a variabilidade instantânea de batimento a batimento da FC (SD1) que reflete atividade parassimpática, variabilidade contínua de batimento a batimento da FC (SD2) refletindo variabilidade global, entropia aproximada (ApEn), que demonstra mudanças ocorridas em uma série temporal com valor maior correspondendo à maior complexidade ou irregularidade nos dados. Além disso, entropia da amostra (SampEn), e entropia de shannon foram avaliadas, e também refletem a complexidade e irregularidade dos dados na análise de VFC (21).

HRV Analysis Results

Ferassissup.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1

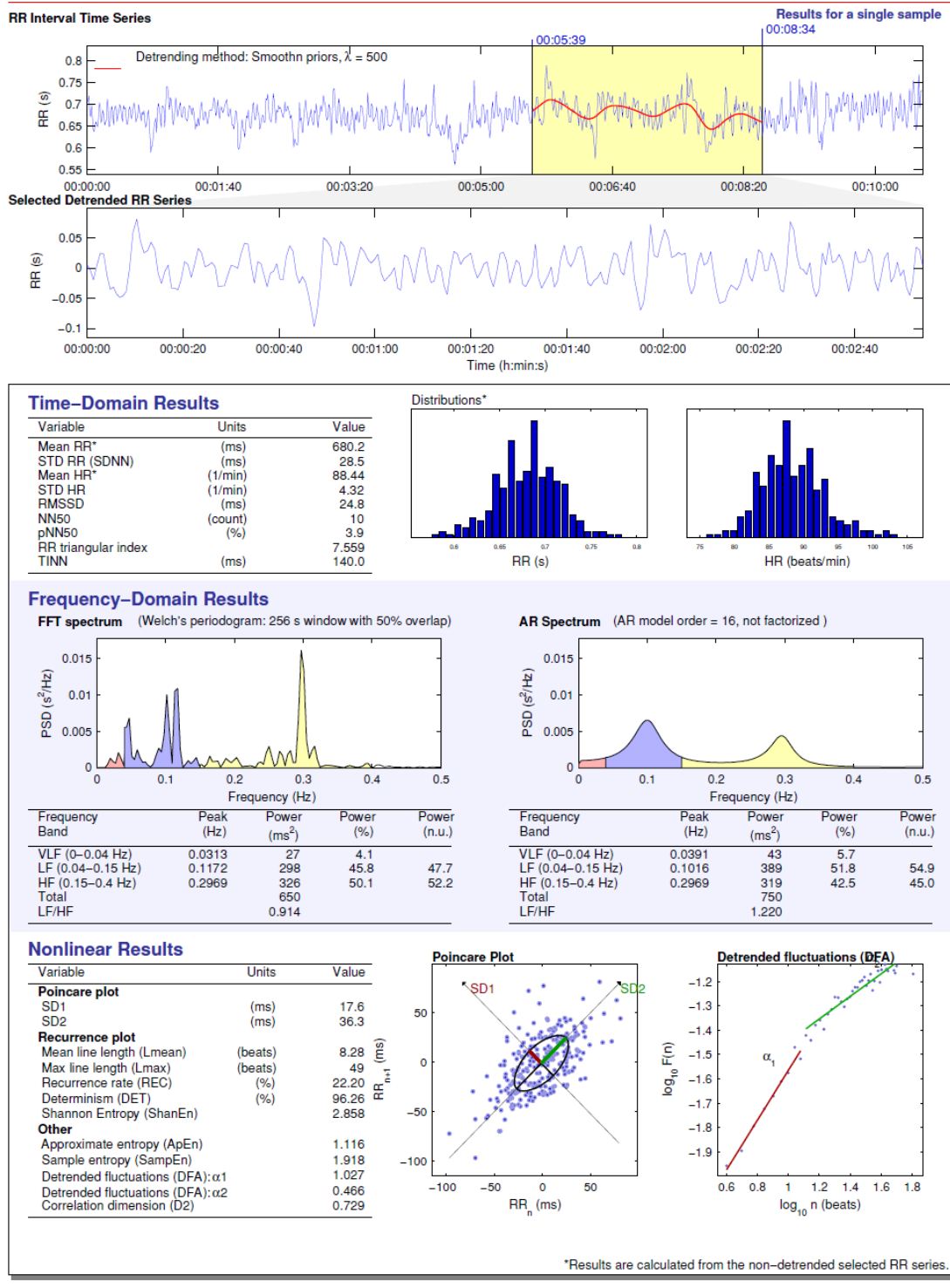


Figura 1. Ilustração da tela de resultados de uma voluntária asmática, da variabilidade da frequência cardíaca obtida pelo software *Kubios HRV Analysis* (MATLAB, versão 2.1, Kuopio, Finland).

Análise estatística:

Foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. A natureza da distribuição das variáveis, as medidas de tendência central e de dispersão a serem utilizadas foram apresentadas em média e desvio padrão. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste t para as variáveis paramétricas e para as variáveis não paramétricas os testes de Wilcoxon ou Mann-Whitney. Para as análises de correlação utilizamos os coeficientes de correlação de Pearson. Foi realizado cálculo do power post-hoc utilizando a variável primária AF, sendo encontrado valor de power de 90%. O nível de significância foi definido como 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O GA foi composto por 12 voluntárias (Figura 2) e o GC por 10 voluntárias. Os dados referentes às características gerais, dados espirométricos e do teste de exercício das voluntárias estudadas são apresentados na tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para as medidas antropométricas. O tempo médio do diagnóstico de asma entre as voluntárias foi de 14 ± 7 anos. As voluntárias relataram que tinham usado broncodilatadores (Tabela 1), somente na presença de sintomas, sendo que nenhuma delas tinha usado broncodilatadores diariamente e dez voluntárias estavam sem necessidade de medicação para alívio dos sintomas por pelo menos duas semanas. Os valores médios de $VEF_1\%$ pré e pós-broncodilatador no GA foi de $86,0 \pm 15,0$ e $103,0 \pm 13,0$, respectivamente.

Para as variáveis espirométricas, como esperado, os valores de VEF_1 (% predito) e do VEF_1/CVF , embora dentro dos valores de normalidade, foram significativamente menores no GA.

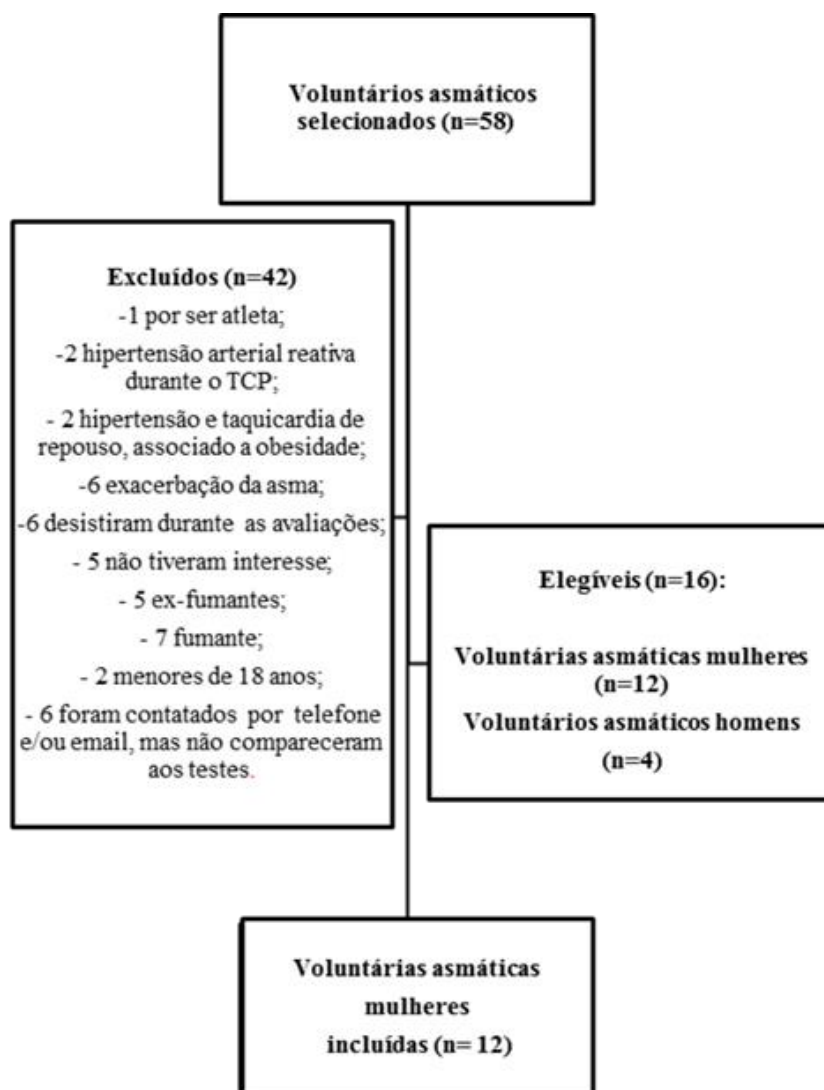


Figura 2. Fluxograma da população asmática estudada.

Tabela 1. Características gerais, espirométricas, do teste de exercício e medicamentos das voluntárias,

	GC (n=10)	GA (n=12)
Idade (anos)	31±8,7	28±7,7
Massa Corporal (kg)	60±7,7	64±12,9
Estatura (cm)	165±7,3	170±0,1
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	21,8±2	24,3±4,3
VEF ₁ (% predito)	97,2±13,4	86,0±15,0††
CVF (% predito)	93,6±11,7	105,6±32,8
VEF ₁ /CVF (%)	102,1±8,0	70,0±13,0††
VO ₂ Predito (ml/min)	1702,6±271,3	1706,8±121,8
VO ₂ Pico (ml/min)	1663,9±282,8	1796,2±358,3
Frequência cardíaca repouso (bpm):	69,6±8,1	86,1±9,4
Medicações (n)		
Budesonida (100 mcg)	-	3
Beclometasona /Salbutamol (50/100 mcg)	-	2
Furoato Mometasona (200mcg)	-	1
Salbutamol (100 mcg)	-	3
Beclometasona /formoterol (100/6 mcg)	-	1
Fumarato de formoterol di- hidratado/budesonida (12/400 mcg)	-	1
Bromidrato de fenoterol (0,5 mg/ml)	-	1
Brometro de Ipratrópio (0,25 mg/ml)	-	1

Dados em média ± DP (desvio-padrão), VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VO₂: consumo máximo de oxigênio; iR-R: intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma; †p≤0,05; †† p≤0,01 intergrupos.

Os índices de VFC nas posições supino e sentado são mostrados na tabela 2. Na comparação entre os grupos, na posição supina, o GA apresentou valores maiores ($p < 0,05$) de FC ($77,1 \pm 9,9$ vs $68,7 \pm 8,7$ bpm) e BF ($50,8 \pm 17,5$ vs $29,2 \pm 11,1$ u.n.) em comparação aos controles. Adicionalmente, o GA apresentou menores valores de iR-R ($792,4 \pm 104,0$ vs $887,5 \pm 112,7$ ms) e de AF ($49,0 \pm 17,2$ vs $70,7 \pm 11,1$ u.n.) ($p < 0,05$), quando comparado com o GC. Para os índices não lineares de VFC, o GA apresentou valores significativamente menores ($p < 0,01$) de DFA α 2 nas posições supina e sentada em contraste ao grupo controle.

Na mudança postural de supina para sentada, o GC apresentou valores significativamente maiores de FC ($68,7 \pm 8,7$ vs $72,8 \pm 8,7$ bpm), BF ($29,2 \pm 11,1$ vs $47,4 \pm 17,2$ u.n.) e razão BF/AF ($0,4 \pm 0,2$ vs $1,1 \pm 0,7$), mostrando adequada resposta a mudança postural. Além disso, para os índices não lineares, no GC houve redução ($p < 0,05$) do SD1 e aumento dos índices DFA α 1, DFA α 2 e entropia de shannon na posição sentada em contraste com a posição supina ($p < 0,05$).

No entanto, ao comparar a mudança postural de supino para sentado no GA, observamos aumento da FC ($77,1 \pm 9,9$ vs $82,5 \pm 11,8$ bpm), e redução dos iR-R ($792,4 \pm 104,0$ vs $742,5 \pm 103,7$ ms) e rMSSD ($36 \pm 20,0$ vs $29,2 \pm 17,5$ ms) de supino para sentado, entretanto, no domínio da frequência não observamos respostas frente a mudança postural para este grupo. Além disso, observou-se valores menores de Alpha 2 e SampEn no GA ($p < 0,05$).

Tabela 2. Índices de VFC em repouso, nas posições supina e sentada entre voluntárias asmáticas e controles.

Índices de VFC	GC (n=10)		GA (n=12)	
	Supino	Sentado	Supino	Sentado
Domínio do tempo				
FC (bpm)	68,7±8,7	72,8±8,7*	77,1±9,9†	82,5±11,8*
iR-R (ms)	887,5±112,7	835,4±96,5*	792,4±104,0†	742,5±103,7*
rMSSD (ms)	34,3±23,4	23,4±6,9	36±20,0	29,2±17,5*
Domínio da Frequência				
AF (u.n.)	70,7±11,1	52,5±17,2	49,0±17,2†	44,5±12,1
BF (u.n.)	29,2±11,1	47,4±17,2*	50,8±17,5†	55,3±12,1
BF/AF	0,4±0,2	1,1±0,7*	1,2±0,7	1,4±0,7
Índices Não Lineares				
DFA α 1	0,7±0,1	0,9±0,2**	1,0±0,2	1,1±0,1
DFA α 2	0,8±0,1	1,0±0,2*	0,3±0,1††	0,3±0,1††
SD1(ms)	24,1±16,6	16,7±4,9*	25,5±14,2	20,7±12,4*
SD2(ms)	41,5±24,6	42,0±16,2	45,7±25,6	43,5±22,5
ApEn	0,8±0,1	0,8±0,0	0,9±0,0	0,9±0,0
SampEn	1,8±0,1	1,7±0,2	1,7±0,3	1,5±0,2*
Shannon Entropy	2,7±0,2	2,8±0,2*	2,8±0,1	2,9±0,1

Dados em média \pm DP (desvio-padrão), FC: frequência cardíaca; iR-R: intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma; rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; AF: alta frequência em unidades normalizadas; BF: baixa frequência em unidades normalizadas; razão BF/AF; flutuações depuradas de tendência DFA α 1: expoente de escala de curto prazo e DFA α 2: expoente de escala de longo prazo em uma série temporal de iR-R SD1: variabilidade batimento a batimento da FC; SD2: variabilidade contínua de batimento a batimento; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia da amostra. * $p \leq 0,05$ intragrupo, ** $p \leq 0,01$ intragrupo, † $p \leq 0,05$ intergrupos, †† $p \leq 0,01$ intergrupos.

Durante a realização da M-ASR, ao comparar o GA com o GC (Tabela 3), foram encontrados maiores valores de FC ($81,3 \pm 9,0$ vs $72,4 \pm 7,6$ bpm) e menores de iR-R ($754,5 \pm 81,1$ vs $846,4 \pm 81,4$ ms), respectivamente no GA. Para os índices não lineares o GA apresentou valores significativamente menores ($p < 0,05$) do índice ApEn. Não houve diferenças entre os grupos em outros índices de VFC durante a manobra.

Tabela 3. Índices de VFC entre voluntárias asmáticas e controles durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (M-ASR).

Índices de VFC	GC (n=10)	GA (n=12)	Valor de <i>p</i>
Domínio do Tempo			
FC (bpm)	72,4±7,6	81,3±9,0	0,02
iR-R (ms)	846,4±81,4	754,5±81,1	0,01
rMSSD (ms)	55,2±22,3	42,6±20,4	0,18
ΔIE (bpm)	20,8±8,4	22,6±7,3	0,86
Razão E/I	0,74±0,07	0,75±0,06	0,90
Domínio da Frequência			
AF (u.n.)	8,2±5,6	9,8±16,7	0,78
BF (u.n.)	91,6±5,6	90,1±16,7	0,79
BF/AF	18,2±15,4	22,2±12,6	0,51
Índices Não Lineares			
DFA α 1	1,5±0,1	1,6±0,1	0,18
DFA α 2	0,0±0,0	0,1±0,0	0,09
SD1(ms)	39,1±15,8	30,2±14,4	0,18
SD2(ms)	106,9± 36,9	100,1±39,2	0,68
ApEn	0,8±0,1	0,7±0,0	0,02
SampEn	1,0±0,3	0,8±0,1	0,07
Entropia de shannon	3,3±0,2	3±0,2	0,08

Dados em média \pm DP (desvio-padrão), FC: frequência cardíaca; iR-R: intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma; rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; AF: alta frequência em unidades normalizadas; BF: baixa frequência em unidades normalizadas; razão BF/AF; flutuações depuradas de tendência DFA α 1: expoente de escala de curto prazo e DFA α 2: expoente de escala de longo prazo em uma série temporal de iR-R; SD1: variabilidade batimento a batimento da FC; SD2: variabilidade contínua de batimento a batimento; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia da amostra; ΔI-E: diferença inspiração-expiração, diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos na fase inspiratória e a média dos menores valores de FC na fase expiratória da M-ASR; Razão E/I: média dos maiores valores de iR-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iR-R da fase inspiratória da M-ASR.

Adicionalmente, o VEF₁ (% predito) apresentou correlação negativa com o BF ($r = -0,71$, $p = 0,008$) e positiva com AF ($r = 0,71$, $p = 0,008$) como mostrados na figura 2. Na correlação dos deltas (sentado-supino) dos índices de VFC no GA com o VEF₁, encontramos correlação positiva com o índice BF ($r = 0,69$, $p = 0,01$) e com o índice SD2 ($r = 0,52$, $p = 0,05$). A correlação foi negativa entre VEF₁ e AF ($r = -0,66$, $p = 0,01$) e com DFA α 2 ($r = -0,60$, $p = 0,02$), conforme demonstra a figura 3.

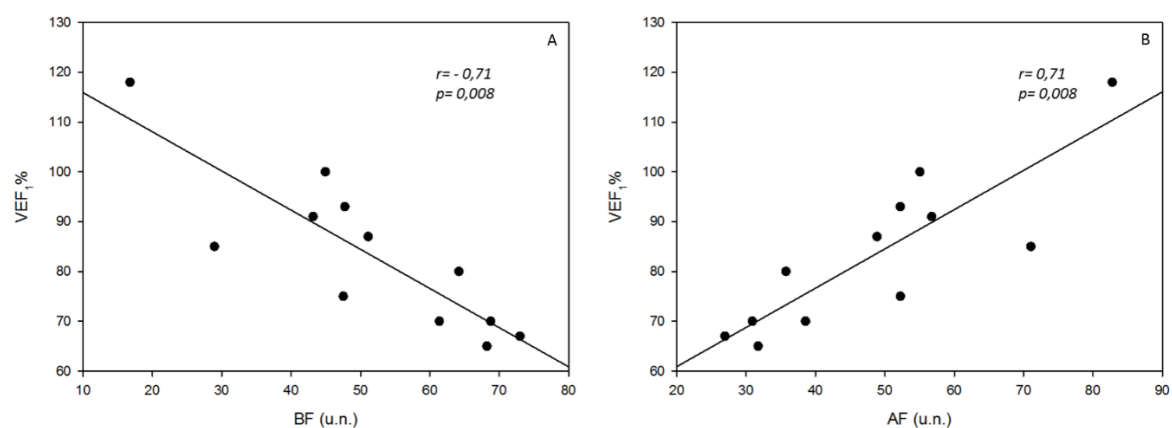


Figura 2. Correlação entre o volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁% predito) e os índices de VFC: baixa frequência (BF) (A); e alta frequência (AF) (B) em unidades normalizadas (u.n.).

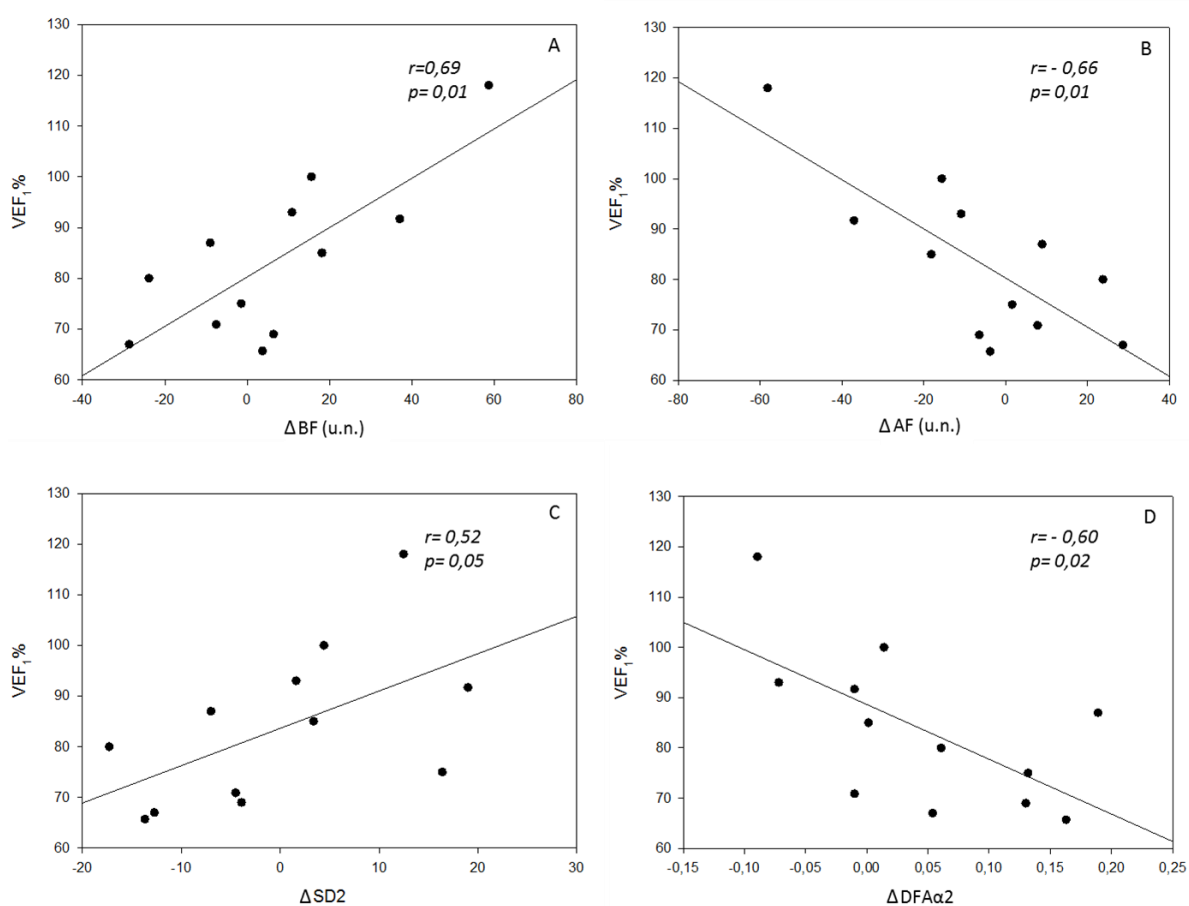


Figura 3. Correlação entre o volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁% predito) e os índices baixa frequência (BF) (A); alta frequência (AF) (B) em unidades normalizadas; SD2 (C) e DFA α 2 (D) na mudança postural (Δ =sentado-supino).

DISCUSSÃO

Principais achados do presente estudo

Os principais resultados do presente estudo mostraram que mulheres asmáticas apresentaram alterações da modulação autonômica da FC em repouso e durante a acentuação da M-ASR mesmo na presença de estabilidade clínica e das vias aéreas. Embora as asmáticas estáveis respondessem frente à mudança postural para alguns índices no domínio do tempo, não observamos mudanças para os índices no domínio da frequência, bem como atenuada resposta em contraste ao grupo controle. Adicionalmente, o VEF₁ apresentou associação positiva com a variação da banda de BF e o índice SD2 frente à mudança postural, marcadores da modulação simpática e variabilidade total, respectivamente. Observamos também correlação negativa entre o VEF₁ e a variação da banda de AF, representativo da modulação parassimpática em asmáticos estáveis. Tais dados podem indicar um maior prejuízo do controle autonômico quanto maior for a sgravidade obstrução.

Controle autonômico da FC no repouso e frente à mudança postural na asma estável

Na posição supina, a FC e o BF no GA foram maiores e o iR-R e AF foram menores, refletindo aumento do cronotropismo e da modulação simpática. Nossos achados estão de acordo com estudos prévios que observaram que na asma exacerbada houve aumento do cronotropismo em repouso (4, 5, 7, 8, 22) e, com dados de Eryonucu et. al (23) que observou em pacientes asmáticos marcantes alterações na VFC após a inalação de salbutamol e terbutalina, evidenciando aumento da modulação simpática na atividade autonômica cardíaca. Entretanto, diferentemente desses ensaios prévios (23-25), em nosso estudo, houve o cuidado de suspender o uso de BD com o objetivo de avaliar o controle autonômico da FC sem a ação do medicamento, e ainda assim evidenciamos alteração do controle autonômico da FC, o que

pode sugerir que essa alteração está relacionada à adaptação fisiológica e não somente à ação direta do medicamento no sistema nervoso autonômico.

De forma semelhante, Jartti et al.(26) mostraram um aumento da modulação simpática em crianças asmáticas após uso de salbutamol durante duas semanas, três vezes ao dia, como também 18 horas após suspensão do medicamento. Sabe-se que a atividade simpática aumentada pode implicar na patogênese de uma série de riscos cardiovasculares, incluindo a resistência à insulina, hipertensão e a evolução da hipertrofia cardíaca (27), e que a VFC, tanto pelos índices lineares quanto os não-lineares tem sido utilizada para estratificação de risco cardiovascular (28).

Além disso, Skorodin (29) alerta que as ações cardiovasculares dos β -agonistas devem ser levadas a sério, por produzirem prejuízos à função miocárdica em asmáticos, e que seu uso por tempo prolongado deve ser indicado quando absolutamente necessário. Paralelamente, em nosso estudo, mesmo com a suspensão do medicamento de uso habitual, observamos uma FC mais elevada nas condições de repouso, bem como maiores valores de BF e reduzida AF. Tais achados podem impactar negativamente em riscos cardiovasculares futuros nesta subpopulação, mesmo que estáveis sob o ponto de vista clínico e da via aérea.

No presente estudo, na mudança postural de supina para sentada, o GA apresentou FC basal maior que o GC, sendo que o GA respondeu com pequeno aumento da FC mostrando alguma adaptação à mudança postural mesmo com uso de medicamentos para controle da asma. Adicionalmente, com relação ao domínio da frequência, observamos ausência de resposta no GA, já que apresentaram valores basais aumentados de BF, mostrando maior modulação simpática em repouso, que pode não ter permitido ajuste adequado frente a esta mudança de postura. Ainda na mudança postural, o índice não linear SampEn apresentou menores valores que o GC, alertando para menor regularidade do sinal em uma série temporal de dados de VFC, que segundo Ferreira (20) é uma valiosa medida prognóstica, e quando

valores menores estão presentes, sugerem comprometimento autonômico no controle da FC, ocasionalmente observado em pacientes cardíacos. No presente estudo, a VFC das voluntárias asmáticas avaliadas, na presença de estabilidade clínica e das vias aéreas, parece resultar em maior modulação simpática e menor controle parassimpático, apesar da suspensão dos medicamentos antes dos testes, alertando que mesmo a doença estando controlada, parece haver desbalanço do controle autonômico na FC quando comparadas às voluntárias aparentemente saudáveis pareadas pela idade.

Controle autonômico da FC frente à manobra para acentuar a ASR.

Os resultados do presente estudo mostraram que durante a M-ASR, a média de FC foi maior e os iR-Rs foram menores no GA quando comparados com o GC. Já para os índices não lineares, somente a ApEn foi sensível em indicar redução dos valores no GA em contraste ao GC, mostrando que a manobra poderia indicar prejuízo da complexidade, da irregularidade e da imprevisibilidade (14, 20, 21, 30) das oscilações da FC, impactando negativamente no controle autonômico da FC, mesmo frente a estabilidade da doença.

A ASR, produto da interação entre os sistemas respiratório e cardiovascular, sofre influências da frequência respiratória e do volume corrente (12). Em nosso estudo como a frequência respiratória foi controlada durante M-ASR, acredita-se que esses valores dos índices da ASR estejam possivelmente relacionados a alguma alteração de volume corrente, e que a redução da VFC observada nas voluntárias do GA possa estar relacionada às alterações da complacência pulmonar e à resposta dos receptores de estiramento pulmonar (13).

Associações entre o VEF₁ e os índices da modulação autonômica da FC

Finalmente, no presente estudo, moderadas a fortes correlações foram observadas entre VEF₁ e as bandas de BF a AF, bem como entre VEF₁ e a variação dos índices DFA α 2 e SD2 frente à mudança postural no GA. Nossos achados mostram que a gravidade da obstrução das vias aéreas parece indicar prejuízos no controle autonômico da FC, sobretudo frente à mudança postural. Tais achados são consistentes com aqueles observados por Stein et al. (31) que encontraram associações ($r= 0.65$ para AF e $r=0.57$ para BF) dos índices de VFC com VEF₁ em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A comparação entre este estudo com nossos resultados deve ser cuidadosa, porque, embora as doenças abordadas por eles são conhecidas por causar obstrução das vias aéreas, as diferenças entre as populações estudadas devem ser destacadas, como a menor idade, hábito de fumar, fisiopatologia distinta e medicamentos, o que também pode influenciar os índices de VFC.

Implicações clínicas do estudo

Índices de VFC são importantes marcadores de disfunção autonômica e, assim, estão relacionadas a um aumento do risco de arritmias, pior prognóstico e também gravidade de várias doenças cardiovasculares, além da morte súbita (2, 32-37). Considerando-se a população jovem em nosso estudo, estes índices podem ser marcadores de comprometimento cardiovascular devido à asma. No entanto, estudos futuros devem ser realizados para verificar as consequências de piores índices de VFC na asma controlada.

Limitações do estudo e conclusões

Algumas limitações em nosso estudo devem ser aqui consideradas. No presente estudo, avaliamos somente 12 voluntárias asmáticas estáveis, entretanto, a vigência de estabilidade clínica e estabilidade da via aérea foi rigorosamente controlada. Portanto, tais

inferências aqui apontadas não podem ser extrapoladas na vigência de uso de BD de curta ou longa duração, ou mesmo em pacientes exacerbados. Outra limitação que consideramos oportuna ressaltar foi ausência de dosagem de marcadores inflamatórios no presente estudo, que poderia consubstanciar a presença de cronicidade da doença mesmo com a estabilidade da doença.

Concluimos, com base nos achados do presente estudo que a asma crônica e estável parece produzir predomínio da modulação simpática no repouso sentado em adultas jovens e atenuação dos ajustes autonômicos no controle da FC na mudança postural. Além disso, a gravidade da obstrução das vias aéreas está associada aos prejuízos desses ajustes frente a mudança postural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma G. The Global Strategy for asthma management and prevention. 2012.
2. European Society of Cardiology. 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*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PubMed PMID: 8598068.
3. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004 Sep 4;134(35-36):514-22. PubMed PMID: 15517504.
4. Garrard CS, Seidler A, McKibben A, McAlpine LE, Gordon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res*. 1992 Apr;2(2):105-11. PubMed PMID: 1638105.
5. Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M. Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma--evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *Kobe J Med Sci*. 1996 Dec;42(6):347-59. PubMed PMID: 9153972.
6. Shah PK, Lakhota M, Mehta S, Jain SK, Gupta GL. Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1408-13. PubMed PMID: 2245682.
7. Tsai YS, Lai FC, Chen SR, Jeng C. The influence of physical activity level on heart rate variability among asthmatic adults. *J Clin Nurs*. 2011 Jan;20(1-2):111-8. PubMed PMID: 21050290.
8. Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 2006 Sep;101(3):971-85. PubMed PMID: 16728519.
9. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004 Aug;287(2):H728-34. PubMed PMID: 14751862.
10. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975 Nov;39(5):801-5. PubMed PMID: 1184518.
11. Carrasco-Sosa S, Gaitan-Gonzalez MJ, Gonzalez-Camarena R, Yanez-Suarez O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. *European journal of applied physiology*. 2005 Oct;95(4):265-75. PubMed PMID: 16086148.
12. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981 Oct;241(4):H620-9. PubMed PMID: 7315987.
13. Reis MS, Deus AP, Simoes RP, Aniceto IA, Catai AM, Borghi-Silva A. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver. *Rev Bras Fisioter*. 2010 Mar-Apr;14(2):106-13. PubMed PMID: 20464168.
14. Mendes RG, et al. Left-Ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: a prospective clinical trial. *J Rehabil Med*. 2011;43:720.
15. Pereira CAC. Espirometria. Diretrizes Brasileiras para o teste de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):82.
16. Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Ferneda VS, Silva GA, et al. Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2013 Aug;50(6):613-8. PubMed PMID: 23574110.
17. Neder JA, Nery LE. Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Bras Pneumol*. 2002; 28(Supl 3):40.

18. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Feb;43(2):197-203. PubMed PMID: 20581719.
19. O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*. 1986 Apr;55(4):348-54. PubMed PMID: 3964501. Pubmed Central PMCID: 1236737.
20. Ferreira MT. Caracterização do Comportamento Caótico da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Jovens Saudáveis. *TEMA Tend Mat Apl Comput*. 2010;11(2):141-51.
21. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014 Jan;113(1):210-20. PubMed PMID: 24054542.
22. Rossinen J, Partanen J, Stenius-Aarniala B, Nieminen MS. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med*. 1998 May;243(5):361-6. PubMed PMID: 9651558.
23. Eryonucu B, Uzun K, Guler N, Bilge M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):863-7. PubMed PMID: 11488317.
24. Jartti TT, et al. Altered cardiovascular autonomic regulation after salmeterol treatment in asthmatic children. *Clinical Physiology*. 1998;18(4):345.
25. Jartti TT, Kuusela TA, Kaila TJ, Tahvanainen KU, Valimaki IA. The dose-response effects of terbutaline on the variability, approximate entropy and fractal dimension of heart rate and blood pressure. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):277-85. PubMed PMID: 9517372. Pubmed Central PMCID: 1873370.
26. Jartti TT, Kaila TJ, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Vanto TT, Valimaki IA. Altered cardiovascular autonomic regulation after 2-week inhaled salbutamol treatment in asthmatic children. *Eur J Pediatr*. 1997 Nov;156(11):883-8. PubMed PMID: 9392406.
27. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1997 Jan;15(1):3-17. PubMed PMID: 9050965.
28. Stein PK, Reddy, A. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2005;5(3):210.
29. Skorodin MS. Beta-adrenergic agonists. A problem. *Chest*. 1993 May;103(5):1587-90. PubMed PMID: 8097992.
30. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:2297.
31. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998 Feb;113(2):327-33. PubMed PMID: 9498947.
32. Thayer JF. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleve Clin J Med*. 2009 Apr;76 Suppl 2:S23-6. PubMed PMID: 19376977.
33. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1239-44. PubMed PMID: 10982537.
34. Hock Ong ME, Lee Ng CH, Goh K, Liu N, Koh ZX, Shahidah N, et al. Prediction of cardiac arrest in critically ill patients presenting to the emergency department using a machine learning score incorporating heart rate variability compared with the modified early warning score. *Crit Care*. 2012 Jun 21;16(3):R108. PubMed PMID: 22715923. Pubmed Central PMCID: 3580666.

35. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1395-402. PubMed PMID: 11300452.
36. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, Torp-Pedersen C, Makikallio TH, Still AM, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2002 Aug 15;90(4):347-52. PubMed PMID: 12161220.
37. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):180-5. PubMed PMID: 8319331.

3. ESTUDO II

Responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício físico e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados.

Airway responsiveness at exercise recovery and adjustments of heart rate variability at rest and exercise in controlled asthma. (Artigo submetido no periódico "Respiratory Medicine". Autores: Adriana Sanches Garcia-Araújo, Audrey Borghi-Silva, Marcos Miranda Araujo, Juliano Ferreira Arcuri, Ivana Gonçalves Labadessa, Luciana Di Thommazo-Luporini, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo)

RESUMO

Objetivos: Avaliar a responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício físico e nos ajustes da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e exercício em asmáticos controlados. *Métodos:* Trinta e dois voluntários, sendo 16 asmáticos (GA) e 16 controles (GC) foram avaliados. Estes foram submetidos a um teste de exercício de velocidade constante (TVC), prova de função pulmonar e registro dos intervalos R-R (IR-R) para análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso, durante o exercício e na recuperação pós-exercício. Após o TVC os voluntários do GA realizaram manobras expiratórias forçadas no 5°, 15°, 20° e 30° minutos de recuperação para avaliar o volume expiratório forçado no 1° segundo (VEF_1). *Resultados:* No TVC observou-se significativa redução ($p < 0,05$) dos índices SD2, DFA α 1, DFA α 2, ApEn e SampEn no GA durante o exercício. Além disso, no GA correlações positivas foram encontradas entre a queda do $VEF_1\%$ e os índices rMSSD, SD1 e SD2 na posição sentada e em pé, e AF e SD2 no TCV. Correlações negativas foram encontradas entre a queda do $VEF_1\%$ com a razão BF/AF e DFA α 1 na posição sentada e BF e BF/AF no TVC. Durante a recuperação pós-exercício, houve correlação positiva ($p < 0,05$) da queda do $VEF_1\%$ com AF e negativa com BF. *Conclusão:* A asma, mesmo que controlada, apresenta prejuízos nos ajustes autonômicos no exercício físico. Adicionalmente, a responsividade das vias aéreas no exercício está relacionada com aumento da modulação parassimpática.

Palavras-chave: asma, variabilidade da frequência cardíaca, teste de exercício, broncoconstrição induzida pelo exercício, fisioterapia

ABSTRACT

Objectives: To assess the responsiveness of the airways during exercise recovery and in the adjustments of the heart rate variability at rest and exercise in controlled asthmatic individuals. *Methods:* 16 asthmatic (AG) and 16 healthy individuals (CG) were assessed. They underwent a constant speed exercise test (CSET), spirometry and the register of R-R intervals for the analysis of heart rate variability (HRV) at rest, during the exercise and in the recovery post-exercise. After the CSET, the individuals from the asthmatic group performed forced expiratory maneuvers in the 5th, 15th, 20th, and 30th minutes of the recovery to assess the forced expiratory volume in the first second (FEV₁%). *Results:* Expected autonomic adjustments were found during postural changes and exercise in the CG ($p < 0.05$); however, in AG, we observed significant reductions ($p < 0.05$) in SD2, DFA α 1, DFA α 2, ApEn and SampEn only during exercise. Moreover, in AG, positive correlations were found between the reduction of FEV₁% and the rMSSD, SD1 and SD2 in the seated and standing positions, and HF and SD2 during CSET. Negative correlations were found between the reductions of the FEV₁% with the LF/HF ratio and DFA α 1 in seated position, and LF and LF/HF ratio during the CSET. During the post-exercise recovery, we found a positive correlation ($p < 0.05$) of the reduction of the FEV₁% with HF and negative with LF. *Conclusion:* Asthma, even when controlled, causes prejudice to the postural autonomic adjustments and during exercise. Furthermore, the responsiveness of the airways during exercise is related to the increase of the parasympathetic modulation.

Keywords: asthma, heart rate variability, exercise testing, exercise induced bronchoconstriction, physiotherapy.

INTRODUÇÃO

A broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) é um grande fator de risco para morte súbita na população asmática, principalmente em atletas. Estudos retrospectivos com jovens atletas mostram ocorrência de morte súbita inexplicada e destacam os eventos cardíacos, a asma e hemorragia cerebral como as principais causas de morte súbita nessa população (1). Becker et al. (2) em sua revisão, identificou 61 mortes por asma ao longo de um período de sete anos que ocorreram em associação à atividade física.

A BIE é definida como uma redução de 10% ou mais do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), avaliado pela espirometria após o exercício, sendo que, na maioria dos casos a queda do VEF_1 ocorre dentro de 5 a 10 minutos da cessação do exercício, podendo ocorrer até 30 minutos após o término deste (3). As hipóteses para o aparecimento da BIE são: a perda de água por evaporação em grandes volumes pulmonares, sendo essa condição osmótica favorável à ação de mediadores que provocam a contração da musculatura lisa brônquica, e o efeito térmico por rápido esfriamento da via aérea durante o exercício, seguido de aquecimento após o exercício. O efeito térmico provoca hiperemia reativa da microvasculatura brônquica e edema da parede das vias aéreas, sendo o estreitamento da via aérea uma consequência direta desse evento vascular (4, 5).

Neste contexto, a avaliação da BIE tem clara importância pois permite monitorar o controle da asma, determinar a eficácia e as dosagens ideais dos medicamentos prescritos para prevenir BIE, diagnosticar a asma ocupacional e a relacionada ao exercício, evitando assim, eventos graves e é realizada por meio de um teste de exercício cardiopulmonar de carga constante, padrão ouro para sua avaliação (6).

Doenças cardiorrespiratórias crônicas provocam desajustes no balanço simpato-vagal (7), com anormal modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC) (8) e na asma não controlada, com predomínio da atividade parassimpática tanto nas vias aéreas como no controle da frequência cardíaca (9).

Interessantemente, o exercício físico é capaz de modular benéficamente o controle autonômico de pneumopatas crônicos (10, 11). Reduzida variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está relacionada a um aumento do risco de arritmias, pior prognóstico e maior severidade de várias doenças cardiovasculares, sendo também um importante preditor de morte súbita (12-15). Recentes evidências sugerem que pacientes asmáticos apresentam prejuízos do controle autonômico (9, 16-18) mesmo em condições de controle e estabilidade (17). No entanto, não é de nosso conhecimento se os ajustes da VFC durante o exercício são alterados e se há relação com a responsividade das vias aéreas na população asmática. Tais achados são importantes considerando que o exercício comprovadamente pode influenciar de forma positiva no controle autonômico cardíaco.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a responsividade das vias aéreas na recuperação do exercício e os ajustes da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício em asmáticos controlados. Secundariamente, objetivamos avaliar a relação entre os ajustes autonômicos e a responsividade das vias aéreas após o exercício físico. Nossa hipótese é a de que, mesmo na vigência de estabilidade clínica, os ajustes autonômicos durante o exercício físico mostram-se alterados e que estes estão intimamente associados a responsividade das vias aéreas.

MÉTODOS

Desenho do estudo e voluntários

Foram recrutados voluntários asmáticos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 45 anos para compor o grupo asma (GA). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico clínico e espirométrico de asma, classificação da asma em controlada, classificação quanto à gravidade

em intermitente, seguindo os critérios da Iniciativa Global para Asma (19)), em acompanhamento médico regular com pneumologista e sedentários.

Como critérios de exclusão: a exacerbação do quadro basal nas últimas três semanas (20), presença de outras doenças respiratórias, metabólicas ou cardiovasculares, que pudessem causar ou agravar a sensação de dispnéia durante os esforços, contra-indicações ao teste cardiopulmonar (6), doenças osteomioarticulares, neurológicas, arteriopatias, doenças inflamatórias, renais, hepáticas, diabetes mellitus, dificuldade de compreensão e/ou de aderência aos procedimentos do estudo, atletas, usuários declarados de drogas ilícitas, história de tabagismo ou tabagismo atual, voluntárias mulheres grávidas. Para compor o grupo controle (GC) foram recrutados voluntários aparentemente saudáveis de ambos os sexos, com idade entre 18 e 45 anos, sem história de doenças ou uso de medicamentos, mulheres não grávidas, não tabagistas ou com história de tabagismo que não realizasse atividade física.

Este estudo foi realizado nos Laboratórios de Espirometria e Fisioterapia Respiratória (LEFiR) e Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar, São Carlos, Brasil), no período de Setembro de 2012 a Março de 2014, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos SP, Brasil, sob parecer nº 018/2012. Antes da participação no estudo, foram obtidos de todos os voluntários um termo de consentimento informado e todos foram informados a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidos.

Prova de Função Pulmonar:

Todos os voluntários foram avaliados inicialmente e realizaram no dia da avaliação, uma prova de função pulmonar antes e após o uso de broncodilatador de curta duração, seguindo as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Teste de Função Pulmonar (20). As manobras realizadas foram: capacidade vital lenta, e capacidade vital forçada (CVF) e ventilação

voluntária máxima (VVM) utilizando o equipamento de ergoespirometria (Oxycon Mobile®, Mijnhardt/Jäger, Würzburg, German) por meio de uma máscara oronasal (Drager®) adaptada à face do voluntário.

Testes de Exercício Cardiopulmonar

Com intervalo de pelo menos duas semanas da avaliação inicial, foram realizados dois testes de exercício cardiopulmonar (TCP) em esteira rolante (Inbrasport ATL, Inbramed, Porto Alegre, RS, Brasil) utilizando um equipamento de ergoespirometria portátil (Oxycon Mobile®, Mijnhardt/Jäger, Würzburg, German), e monitorados por um eletrocardiógrafo digital (USB/Wincardio – Brasília, Distrito Federal, Brasil). Os voluntários foram orientados sobre alguns cuidados antes dos testes incluindo ausência de exercício intenso no dia do teste, quadro infeccioso nas últimas três semanas, evitar café, chá, chocolate no dia do teste, suspensão da medicação 6-8 hs para β 2-agonistas de curta duração inalatório, 12hs para os β 2-agonistas de curta duração oral e corticoides inalatórios (6). Todos os testes foram realizados em um ambiente com temperatura controlada entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, no mesmo período do dia (entre 13 e 17 horas). A FC, pressão arterial (aferida pelo método padrão com manguito utilizando o esfigmomanômetro - Diasyst® São Paulo, SP, Brasil) e a percepção subjetiva de esforço pela escala de Borg modificada (21) foram avaliados durante os testes. Um TCP incremental máximo, sintoma limitado, foi realizado para avaliação inicial dos voluntários, avaliação do volume minuto expirado (VE) dos voluntários asmáticos e para determinação da carga do teste constante. Com intervalo de no mínimo 48 horas do TCP sintoma limitado, foi realizado um teste de velocidade constante (TVC) para avaliar a capacidade funcional de todos os voluntários e a broncoconstrição induzida pelo exercício nos voluntários asmáticos. O TCP incremental, foi realizado seguindo o protocolo de Balke Modificado (6, 22, 23), e no TVC os voluntários foram submetidos a uma velocidade constante

para manter a reserva ventilatória entre 40 e 60% (VE/VVM) e 80% da FC máxima (6). A carga determinada foi introduzida gradativamente e sustentada por seis minutos. Antes do TVC os voluntários permaneceram dois minutos em repouso sentado e dois minutos em repouso em pé e após o teste permaneceram três minutos em recuperação ativa com velocidade de 3 km/h e um minuto sentado em recuperação passiva.

Os voluntários realizaram pelo menos três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reproduzíveis antes de cada teste e após o TVC somente os voluntários asmáticos realizaram manobras expiratórias forçadas no 5°, 15°, 20° e 30° minutos de recuperação para avaliar o VEF₁. Foi calculada a queda do VEF₁ segundo o cálculo a seguir: $VEF_1 \left(\frac{VEF_1 \text{ pré} - VEF_1 \text{ pós}}{VEF_1 \text{ pré}} \times 100 \right)$ (6). Todas as espirometrias foram realizadas utilizando o mesmo equipamento de ergoespirometria por meio de uma máscara oronasal adaptada à face do voluntário.

Caso houvesse queda do VEF₁% sem reversão espontânea, se o voluntário apresentasse dispnéia sem melhora, ou se o VEF₁% não retornasse em 10% do valor pré exercício, broncodilatadores B2-agonistas seriam administrados, sob prescrição médica prévia, para reverter a resposta broncoconstritora após o exercício (24).

Registro da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos R-R:

A FC e os intervalos entre as ondas R (iR-R) foram registrados continuamente durante o repouso, ao longo de todo o TVC e na recuperação pós-exercício, utilizando um sistema de telemetria Polar® RS800CXTM (Polar Electro Co. Ltda. Kempele, Oulu, Finland) para posterior análise de VFC. Os pacientes sentaram-se confortavelmente por um período de 10 minutos, e a seguir foram coletados os iR-R durante dois minutos na posição sentada, dois minutos na posição de pé, durante a fase estável do TVC (no final do teste) e na recuperação ativa por três minutos.

Processamento dos sinais de FC e análise da VFC:

Os registros da FC e iR-R foram transferidos para um computador por meio de um software Polar ProTrainer 5TM®, e após análise visual do registro, os batimentos ectópicos ou artefatos do sinal foram eliminados manualmente sendo que somente os segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise. O trecho para análise selecionado apresentava a maior estabilidade do sinal, com uma amostragem de 128 pontos nas condições de repouso (sentado e em pé) e 256 pontos durante a fase mais estável do TVC (12). Os dados foram exportados em arquivo *txt*. para a análise da VFC utilizando o software Kubios HRV (MATLAB, versão 2.1, Kuopio, Finland).

A análise linear da VFC foi realizada no domínio do tempo a partir da média da FC, média dos iR-R (ms), dos índices rMSSD (ms) – raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre iR-Rs. O índice rMSSD é utilizado para avaliar a modulação parassimpática no nodo sinusal tanto em condição de repouso como no exercício. A VFC no domínio da frequência foi realizada a partir dos índices baixa frequência (BF), alta frequência (AF) em unidades normalizadas (u.n.). O índice BF representa predominantemente a atividade simpática com pequena contribuição parassimpática no controle da frequência cardíaca e o índice AF representa atividade vagal (12). Adicionalmente esses índices foram expressos pela razão BF/AF, refletindo o balanço simpato-vagal.

As medidas não lineares da VFC compreendem os índices que estão relacionados a regularidade e complexidade de uma série de dados, sendo que quanto mais irregular e complexo o sistema, mais saudável é o indivíduo (25). Pelo gráfico de Poincaré (26) foram obtidos índices SD1 e SD2. O índice SD1 reflete a variabilidade instantânea de batimento-a-batimento da FC e representa a atividade parassimpática, enquanto que o índice SD2 reflete a variabilidade contínua de batimento-a-batimento e representa a variabilidade global. Pela análise das flutuações depuradas de tendência ($DFA\alpha$) obtiveram-se dois expoentes: expoentes

de escala de curto prazo - DFA α 1 e expoentes de escala de longo prazo - DFA α 2 (27). Na análise de séries temporais de intervalos R-R, para sujeitos saudáveis, o valor de DFA α 1 fica próximo de um (28). Adicionalmente, foram obtidas medidas de entropia aproximada (ApEn), que detecta as mudanças ocorridas em uma série temporal experimental, com maiores valores correspondendo à maior complexidade ou irregularidade dos dados, e entropia da amostra (SampEn), uma medida da desordem existente na série de dados, apresentando valores maiores para os sinais cardíacos de sujeitos saudáveis e valores menores para sinais cardíacos de sujeitos com alguma alteração cardíaca (29).

Análise Estatística:

Foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para avaliação da distribuição dos dados. As medidas de tendência central e de dispersão utilizadas foram em média e desvio padrão. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de student e para as variáveis não paramétricas o teste de Mann-Whitney. Para as análises de correlação foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para a correlação dos índices de VFC com a queda do VEF₁, foi utilizada a maior queda do VEF₁ ocorrida dentro dos 30 minutos após o exercício (6). O nível de significância foi definido como 5% ($p < 0,05$). Para comparação entre as posturas e o exercício foi utilizado o teste de medidas repetidas ANOVA One Way, com *post hoc* Tukey e teste de Friedman para as variáveis não paramétricas entre as posturas.

RESULTADOS

Trinta e dois voluntários de ambos os sexos fizeram parte desse estudo, sendo que 16 compuseram o GA e 16 compuseram o GC. As características basais dos voluntários estudados são apresentadas na tabela 1. Os dados mostram que os grupos apresentam características similares quanto à idade, índice de massa corpórea (IMC), estatura e capacidade funcional. O VEF_1 (% predito) foi significativamente menor e o volume minuto expirado (V_E (l/min)) no pico do exercício de carga constante foi significativamente maior no GA quando comparados com os valores do GC. A velocidade média da fase estável durante o TVC foi de $6,5 \pm 0,5$ km/h. para o GA e $6,4 \pm 0,8$ km/h para o GC, e a carga de trabalho (% da FC máxima prevista) no TVC foi de $82 \pm 2,3$ para o GA e de $80,1 \pm 8,4$ para o GC.

Tabela 1. Características gerais dos voluntários asmáticos e controles.

	GC(n=16)	GA (n=16)
<i>Demográficas/Antropométricas</i>		
Idade (anos)	32,6±7,7	26,7±8,9
Gênero feminino/masculino	16/0	11/5
Massa corporal (kg)	61,8±6,1	70,1±12,4
Estatura(cm)	1,6±0,0	1,6±0,1
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	23,1±1,5	24,9±3,4
<i>Espirométricas</i>		
VEF ₁ (% predito)	102,8±10,3	88,4±15,5*
CVF (% predito)	108,5±39,0	115,8±33,8
VEF ₁ /CVF (%)	81,8±11,6	80,1±19,3
<i>Ergoespirométricas</i>		
FR pico (ipm)	38,1±7,3	34,3±7,0
VC pico (ml)	779,7±644,8	1822,4±584,3
V _E basal (l/min)	9,6±2,2	11,7±2,8
V _E pico (l/min)	49,2±13,0	60,3±21,8*
VO ₂ pico (ml/min)	1551,4±235,9	1708,3±600,2
VO ₂ pico (ml/Kg/min)	23,6±4,3	24,9±5,7
Velocidade média TVC (Km/h)	6,4±0,8	6,5±0,5
% da FC máxima	80,1±8,4	82,3±2,3

Dados em média ± DP (desvio-padrão), VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FR pico: frequência respiratória no pico do exercício, VC: volume corrente no pico do exercício, V_E: volume minuto expirado, VO₂: consumo máximo de oxigênio, VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do exercício, TVC: teste de velocidade constante* $p \leq 0,05$ (Mann-Whitney).

A tabela 2 mostra os índices de VFC do GA e do GC em diferentes condições: sentada, em pé e durante o TVC. O GC apresentou ajustes adequados do repouso sentado para a posição de pé para a maioria dos índices ($p < 0,05$), entretanto, não observamos ajustes no GA. Durante o repouso sentado, antes do exercício, não houve diferença significativa dos índices de VFC entre os grupos, já no repouso em pé os índices DFA α 1 e SampEn apresentaram valores significativamente menores no GA. Durante o exercício observou-se significativa redução ($p < 0,05$) dos índices SD2 (ms), DFA α 1, DFA α 2, ApEn e SampEn no GA, mostrando reduzida complexidade e irregularidade dos dados quando comparados ao GC.

Tabela 2. Índices lineares e não lineares de variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) antes do exercício e durante a fase estável do teste constante em esteira dos voluntários asmáticos e controles.

Índice de VFC	GC (n=16)			GA (n=16)		
	Repouso		Exercício	Repouso		Exercício
	Sentado	Em pé	Fase Estável	Sentado	Em pé	Fase Estável
<i>Domínio do Tempo</i>						
FC (bpm)	82,0±10,5	90,3±14,3	141,9±20,3**††	85,2±11,0	88,1±14,7	150,4±18,6† ††
R-Ri (ms)	743,8±87,3	652,7±104,8*	431,0±58,0**††	731,2±107,2	692,4±103,9	405,4±57,4† ††
RMSSD (ms)	23,2±15,2	15,6±9,2*	5,2±2,6**††	40,3±34,3	30,2±23,3	4,3±2,3† ††
<i>Domínio da Frequência</i>						
BF (u.n.)	56,8±17,1	79,6±13,6	82,5±10,3	60,2±17,5	75,4±25,1	77,2±9,0
AF (u.n.)	49,9±18,3	20,4±13,6	17,0±10,8	39,7±17,5	25,1±16,2	25,3±13,0
BF/AF	1,1±1,6	3,5±2,2	5,3±6,4	1,5±1,1	4,0±4,1	3,0±2,8
<i>VFC não linear</i>						
SD1(ms)	16,4±10,8	11,1±6,5*	3,7±1,8**††	28,7±25,2	21,4±16,5	3,0±2,7† ††
SD2 (ms)	48,5±18,4	48,1±14,2	15,5±12,7**††	62,8±23,0	61,4±33,4	4,7±2,9† ††
DFA α 1	1,3±0,3	1,6±0,3*	1,0±0,4*††	1,1±0,2	1,4±0,3‡	0,7±0,3†† ‡
DFA α 2	0,9±0,3	0,8±0,3	1,0±0,3†	0,8±0,32	0,8±0,2	0,8±0,2‡‡
ApEn	0,9±0,1	0,7±0,1	1,0±0,0††	0,7±0,0	0,6±0,0*	0,8±0,1† ††
SampEn	1,4±0,4	1,4±0,5	1,9±0,2	1,4±0,4	1,1±0,5‡	1,3±0,6‡‡

Dados em média \pm DP (desvio-padrão), FC: frequência cardíaca; iR-R: intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma; rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; BF: baixa frequência em unidades normalizadas; AF: alta frequência em unidades normalizadas; SD1: variabilidade batimento a batimento da FC; SD2: variabilidade contínua de batimento a batimento; flutuações depuradas de tendência DFA α 1: expoente de escala de curto prazo e DFA α 2: expoente de escala de longo prazo em uma série temporal de iR-R; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia da amostra. Comparação intragrupo: *p \leq 0,05 (ANOVA medidas repetidas) em relação ao repouso sentado, **p \leq 0,05 (ANOVA medidas repetidas) em relação ao repouso em pé, †p \leq 0,05 (Friedman) em relação ao repouso sentado, ††p \leq 0,05 (Friedman) em relação ao repouso em pé, Comparação intergrupo: ‡p \leq 0,05 (Teste t student), ‡‡ p \leq 0,05 (Mann-Whitney).

Onze (69%) dos 16 voluntários do GA apresentaram queda do VEF₁% após o exercício maior do que 10%, caracterizando a BIE. Os outros 5 (31%) voluntários apresentaram queda do VEF₁% entre 2 e 9%. Todos os quadros de BIE foram revertidos espontaneamente sem necessidade de medicação para retorno do VEF₁% aos valores pré-exercício ou para alívio de sintomas. As correlações dos índices de VFC com o VEF₁% estão apresentadas na tabela 3. Correlações positivas foram encontradas entre a queda do VEF₁% e os índices rMSSD (ms), SD1 (ms) e SD2 (ms) na posição sentada e em pé, e para AF (u.n.) e SD2 (ms) no exercício. Correlações negativas foram encontradas entre a queda do VEF₁% e os índices BF/AF e DFA α 1 na posição sentada e BF (u.n.) e BF/AF no exercício. Durante a recuperação após o teste de exercício, houve correlação positiva ($p < 0,05$) da queda do VEF₁% com o índice AF (u.n.) e negativa com BF (u.n.).

Tabela 3. Correlações significativas entre a queda do VEF₁% após o exercício e os índices de VFC no grupo asma.

	Sentado	<i>p</i>	Em pé	<i>p</i>	Exercício	<i>p</i>	Recuperação	<i>p</i>
rMSSD (ms)	0,50	0,04	0,55	0,002	-	-	-	-
BF (u.n.)	-	-	-	-	-0,52	0,03	-0,52	0,03
AF (u.n.)	-	-	-	-	0,55	0,02	0,50	0,04
BF/AF	-0,54	0,03	-	-	-0,58	0,01	-	-
SD1(ms)	0,50	0,04	0,54	0,02	-	-	-	-
SD2 (ms)	0,50	0,04	0,55	0,02	0,55	0,02	-	-
DFA α 1	-0,48	0,05	-	-	-	-	-	-
DFA α 2	-	-	-	-	-	-	-	-
ApEn	-	-	-	-	-	-	-0,52	0,03
SampEn	-	-	-	-	-	-	-	-

rMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; BF: baixa frequência em unidades normalizadas; AF: alta frequência em unidades normalizadas; SD1: variabilidade batimento a batimento da FC; SD2: variabilidade contínua de batimento a batimento; flutuações depuradas de tendência DFA α 1: expoente de escala de curto prazo e DFA α 2: expoente de escala de longo prazo em uma série temporal de iR-R; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia da amostra. (Teste de correlação de Spearman).

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar os ajustes da VFC durante o exercício e queda do VEF_1 na fase de recuperação do exercício físico em indivíduos com asma controlada, quando submetidos a um teste de exercício constante e compará-los a um grupo controle.

Os principais achados deste estudo foram que indivíduos com asma controlada apresentam reduzida variabilidade global, complexidade e irregularidade dos dados de VFC durante o exercício físico de velocidade constante, evidenciados por menores valores dos índices não lineares de VFC, visto pelo $SD2$ (ms), $DFA\alpha1$, $DFA\alpha2$, $ApEn$ e $SampEn$, refletindo uma função cardíaca comprometida.

Importante também considerar em nosso estudo que a resposta do GA frente à mudança postural, diferentemente do GC, apresentou pequeno ajuste da FC frente à mudança postural do repouso sentado para em pé. Este achado, apesar de não haver diferença significativa, foi similarmente evidenciado em pacientes com DPOC quando comparados a um grupo controle, com reduzida capacidade de resposta simpática na mudança postural (30).

Diante da demanda imposta pelo exercício e das necessidades metabólicas e de fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética ativa, os sistemas do corpo humano irão desencadear ajustes centrais e periféricos em busca da homeostasia (31), desta forma, ajustes esperados dos índices lineares de VFC foram observados no GA e no GC com uma queda da média dos $iR-R$ e aumento da média da FC em comparação à condição de repouso.

Já para os métodos não lineares, em nosso estudo, os indivíduos asmáticos apresentaram reduzidos índices não lineares de VFC em todas as condições analisadas quando comparados com GC, com valores ainda menores durante o exercício. A literatura mostra que os métodos não lineares para análise de VFC, têm sido utilizados para expressar a complexidade dinâmica da FC, com propriedades caóticas extraídas da análise de medidas dinâmicas de uma série temporal de dados. Um sistema complexo, irregular e imprevisível está presente em indivíduos

saudáveis, com maior capacidade de resposta e adaptação a estímulos diversos ambientais (25, 32).

Adicionalmente, baixos valores de DFA α sugerem perda da organização fractal e possíveis anormalidades presentes em um sujeito, com maior risco cardíaco e morte (32, 33). Nossos achados corroboram com achados de um estudo recente, com indivíduos portadores de DPOC (10), que apresentaram reduzidos valores dos índices não lineares de VFC durante exercício de carga constante em esteira quando comparados com o controle.

A dinâmica não-linear, principalmente as medidas de escala fractal, exibe maior poder prognóstico que os tradicionais índices de VFC, tais índices são utilizados para prever mortalidade em pacientes com reduzida função ventricular após infarto agudo do miocárdio (33) e também morte súbita em idosos (14), além disso, piores índices fractais estão associados à menor chance de ressuscitação de pacientes em estado de sepse grave e choque séptico (34). Entretanto, não foram encontradas evidências que pudessem explorar tais índices em pacientes asmáticos. Nossos achados podem indicar precocemente prejuízos no controle autonômico da FC nesta população com asma controlada.

Outro achado importante foi a correlação dos índices de VFC com a queda do VEF₁% após o exercício. No repouso sentado e em pé, as correlações positivas da queda do VEF₁% com rMSSD e SD1, índices que refletem a atividade parassimpática, como também com o índice AF durante o exercício e no período de recuperação, mostram que uma elevada atividade parassimpática está relacionada com maior queda do VEF₁% após o exercício. Este achado concorda com investigações anteriores que demonstraram hipertonia vagal em repouso na asma não controlada como também na presença de broncoespasmo (7, 9, 35-37). No entanto, tais achados ainda não haviam sido explorados na população asmática, constituindo, para o nosso conhecimento, o primeiro estudo a investigar tais mecanismos durante atividade física moderada.

No contexto do exercício físico, evidências recentes sugerem que o treinamento físico pode modular benéficamente o controle autonômico da FC em pacientes com DPOC (10) ou até mesmo em atletas (38) e cardiopatas (39, 40). Estudos prévios demonstraram que o exercício físico em indivíduos com asma tem efeitos benéficos na redução da broncoconstrição induzida pelo exercício (41) e que o treinamento aeróbio reduz a inflamação das vias aéreas (22, 42). Além disso, tais evidências sugerem que o exercício físico tem se mostrado um forte recurso coadjuvante do tratamento clínico da asma (22, 41). Entretanto, são escassas as evidências científicas dos efeitos do treinamento físico na reposta broncoconstritora após o exercício, bem como na modulação autonômica da FC.

É válido também considerar que no presente estudo, os voluntários asmáticos apresentaram V_E maior que o GC no pico do exercício. Este achado aponta que o aumento da demanda ventilatória nesses indivíduos estaria contribuindo para a responsividade da via aérea após o exercício, frente ao rápido incremento da ventilação e queda de temperatura das vias aéreas, visto esta hipótese, ser também uma das responsáveis pela BIE (4).

Implicações clínicas do estudo

Indivíduos com asma, em sua grande maioria, evitam a realização da atividade física diante do quadro de BIE. Sendo assim, a avaliação da BIE se faz muito importante em um programa de treinamento físico para indivíduos asmáticos, para seu controle e tratamento. Associado a presença da BIE, a asma controlada cursa com alteração do controle autonômico da FC durante o exercício, os quais são marcadores de gravidade e risco cardiovascular.

Portanto, a análise da BIE associada a avaliação do controle autonômico tem particular relevância, e a avaliação destes mecanismos abre a possibilidade para proposta de intervenção para prevenção de BIE e alterações benéficas na modulação autonômica da FC. Diante dessas considerações o exercício físico na asma pode ser prescrito com maior segurança a partir das

respostas de tais variáveis, avaliando os riscos e benefícios de um programa de treinamento físico para estes pacientes.

Limitações do estudo:

Nosso estudo apresenta algumas limitações que merecem ser aqui discutidas. Primeiramente, um número maior de voluntários com asma controlada seria desejável, porém o número de voluntários nesse estudo deve-se aos rigorosos critérios de inclusão e exclusão de asma criteriosamente controlada. Também como limitação deste estudo, o grupo controle foi composto somente por mulheres, podendo talvez ter influenciado na resposta da ventilação aumentada assim como o reduzido consumo de oxigênio durante o exercício que não mostrou diferenças entre os grupos. Outra limitação, seria a falta da aplicação de métodos invasivos, visto como sido padrão ouro, para a avaliação do sistema nervoso autonômico (dosagens de catecolaminas circulantes, microneurografia e bloqueio farmacológico). No entanto, análise não-invasiva da VFC tem se mostrado uma ferramenta válida e confiável em grandes estudos clínicos, tornando-se uma ferramenta mais acessível na prática clínica.

Finalmente, informações obtidas pela alça fluxo-volume de exercício seriam interessantes para avaliar os volumes operantes de exercício e assim confirmar os achados de alçapamento de ar principalmente dos voluntários que apresentaram maior queda do VEF₁% após o exercício, entretanto, tais medidas poderiam limitar as respostas autonômicas da FC pelo ruído produzido pelas manobras respiratórias, limitando assim a análise da VFC.

CONCLUSÃO

Voluntários asmáticos apresentam reduzida complexidade e variabilidade dos sistemas frente às demandas impostas pelo exercício e prejuízos no controle autonômico frente a mudança postural. Adicionalmente, a responsividade das vias aéreas durante o exercício está relacionada com índices representativos da atividade parassimpática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amital H, Glikson M, Burstein M, Afek A, Sinnreich R, Weiss Y, et al. Clinical characteristics of unexpected death among young enlisted military personnel: results of a three-decade retrospective surveillance. *Chest*. 2004 Aug;126(2):528-33. PubMed PMID: 15302740.
2. Becker JM, Rogers J, Rossini G, Mirchandani H, D'Alonzo GE, Jr. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Feb;113(2):264-7. PubMed PMID: 14767440.
3. Society AT. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:209-329.
4. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Sep;106(3):453-9. PubMed PMID: 10984363.
5. Billen A, Dupont L. Exercise induced bronchoconstriction and sports. *Postgraduate medical journal*. 2008 Oct;84(996):512-7. PubMed PMID: 19017835.
6. Neder JA, Nery LE. Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Bras Pneumol*. 2002; 28(Supl 3):40.
7. Lewis MJ, Short AL, Lewis KE. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respiratory medicine*. 2006 Oct;100(10):1688-705. PubMed PMID: 16524708.
8. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998 Feb;113(2):327-33. PubMed PMID: 9498947.
9. Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Millar RN, Zwi S. Reflex heart rate control in asthma. Evidence of parasympathetic overactivity. *Chest*. 1985 May;87(5):644-8. PubMed PMID: 3987376.
10. Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, Oliveira CR, Fregonezi GA, Resqueti VR, et al. Potential effect of 6 vs 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24594853.
11. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simoes RP, Martins LE, Catai AM, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2009 Oct;103(10):1503-10. PubMed PMID: 19464865.
12. European Society of Cardiology. 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*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PubMed PMID: 8598068.
13. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1239-44. PubMed PMID: 10982537.
14. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1395-402. PubMed PMID: 11300452.
15. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):180-5. PubMed PMID: 8319331.
16. Eryonucu B, Uzun K, Guler N, Bilge M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. *The European respiratory journal*. 2001 May;17(5):863-7. PubMed PMID: 11488317.

17. Jartti TT, Kaila TJ, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Vanto TT, Valimaki IA. Altered cardiovascular autonomic regulation after 2-week inhaled salbutamol treatment in asthmatic children. *Eur J Pediatr*. 1997 Nov;156(11):883-8. PubMed PMID: 9392406.
18. Garrard CS, Seidler A, McKibben A, McAlpine LE, Gordon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res*. 1992 Apr;2(2):105-11. PubMed PMID: 1638105.
19. Global Initiative for Asthma G. The Global Strategy for asthma management and prevention. 2012.
20. Pereira CAC. Espirometria. Diretrizes Brasileiras para o teste de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):82.
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81. PubMed PMID: 7154893.
22. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Feb;43(2):197-203. PubMed PMID: 20581719.
23. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211-77. PubMed PMID: 12524257.
24. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):309-29. PubMed PMID: 10619836.
25. Ferreira MT. Caracterização do Comportamento Caótico da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Jovens Saudáveis. *TEMA Tend Mat Apl Comput*. 2010;11(2):141-51.
26. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014 Jan;113(1):210-20. PubMed PMID: 24054542.
27. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri HV, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005 Jul;28(1):109-13. PubMed PMID: 15982594.
28. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovascular research*. 1998 Nov;40(2):257-64. PubMed PMID: 9893718.
29. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing*. 2006 Dec;44(12):1031-51. PubMed PMID: 17111118.
30. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994 Nov;106(5):1432-7. PubMed PMID: 7956396.
31. Mitchell JH. J.B. Wolfe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 1990 Apr;22(2):141-54. PubMed PMID: 2192221.
32. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1312-4. PubMed PMID: 8622511.
33. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *The American journal of cardiology*. 1999 Mar 15;83(6):836-9. PubMed PMID: 10190395.
34. Brown SM, Tate Q, Jones JP, Knox DB, Kuttler KG, Lanspa M, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or

- septic shock: a prospective cohort study. *Journal of critical care*. 2013 Dec;28(6):959-63. PubMed PMID: 23958243. Pubmed Central PMCID: 3830663.
35. Shah PK, Lakhotia M, Mehta S, Jain SK, Gupta GL. Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1408-13. PubMed PMID: 2245682.
36. Pichon A, de Bisschop C, Diaz V, Denjean A. Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge. *Chest*. 2005 Jan;127(1):23-9. PubMed PMID: 15653958.
37. Lutfi MF. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*. 2012 Jul;29(3):254-8. PubMed PMID: 22919165. Pubmed Central PMCID: 3424865.
38. Sotiriou P, Kouidi E, Samaras T, Deligiannis A. Linear and non-linear analysis of heart rate variability in master athletes and healthy middle-aged non-athletes. *Medical engineering & physics*. 2013 Nov;35(11):1676-81. PubMed PMID: 23867807.
39. Mendes RG, et al. Left-Ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: a prospective clinical trial. *J Rehabil Med*. 2011;43:720.
40. Mendes RG, Simoes RP, De Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Disability and rehabilitation*. 2010;32(16):1320-7. PubMed PMID: 20156053.
41. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Sep;39(9):1474-80. PubMed PMID: 17805077.
42. Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:38. PubMed PMID: 23758826. Pubmed Central PMCID: 3751945.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

FUTUROS

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo trouxe importantes contribuições no que diz respeito aos ajustes do sistema nervoso autonômico em indivíduos asmáticos, com a doença controlada, em diferentes condições de repouso e também durante o exercício. Sendo assim, é importante considerar que:

- Mulheres asmáticas parecem apresentar aumento da modulação simpática e reduzida variabilidade global em repouso, quando a doença está controlada.

- Na mudança postural, voluntários asmáticos apresentam reduzidos ajustes autonômicos para adaptação a tal mudança.

- Diante das demandas impostas pelo exercício, voluntários asmáticos apresentaram reduzida complexidade e irregularidade dos dados de VFC.

- A broncoconstrição induzida pelo exercício apresentou associação com os índices representativos da modulação parassimpática.

Diante destas considerações e questionamentos que ainda cercam o presente estudo, acreditamos que a continuidade do mesmo é extremamente válida. Assim futuros desdobramentos serão importantes:

- Avaliar os ajustes da modulação autonômica cardíaca em repouso e durante o exercício em indivíduos asmáticos na vigência do uso de broncodilatadores, e se nesta condição a broncoconstrição induzida pelo exercício será evidenciada.

- Comparar os ajustes da modulação autonômica cardíaca em repouso e durante o exercício em indivíduos asmáticos sedentários e asmáticos atletas.

- Verificar os efeitos benéficos de um programa de treinamento físico nos ajustes da VFC e no controle da BIE em indivíduos asmáticos.

ANEXO A

Carta de submissão/revisão do primeiro estudo no periódico “*Journal of Asthma*”

----- Mensagem Original -----

Assunto: Journal of Asthma - Decision on Manuscript ID LJAS-2014-0136.R4

De: Jonathan.Bernstein@uc.edu

Data: Ter, Agosto 19, 2014 11:15 pm

Para: vallorenzo@ufscar.br

CC: srethyasth@gmail.com

19-Aug-2014

Dear Dr Pires Di Lorenzo:

Ref: INCREASED SYMPATHETIC MODULATION AND DECREASED HEART RATE VARIABILITY

RESPONSE IN CONTROLLED ASTHMA

Our reviewers have now considered your paper and have recommended publication in the Journal of Asthma. We are pleased to accept your paper in its current form, which will now be forwarded to the publisher for copy editing and typesetting. The reviewer comments are included at the bottom of this letter.

You will receive proofs for checking. The publisher requests that proofs are checked and returned within 48 hours of receipt.

You can expect to receive proofs from the publisher in 8-12 weeks.

Thank you for your contribution to the Journal of Asthma and we look forward to receiving further submissions from you.

Sincerely,

Jonathan A. Bernstein, M.D.

Editor-in-Chief Journal of Asthma Professor of Medicine University of Cincinnati College of Medicine

231 Albert Sabin Way ML#563 Cincinnati, Ohio 45267-0563 Phone: 513-558-5533 Fax: 513-558-3799

ANEXO B

Carta de submissão do segundo estudo no periódico “*Respiratory Medicine*”

----- Mensagem Original -----

Assunto: Submission Confirmation for Your Paper

De: "Respiratory Medicine Editorial Office\""

<respiratorymedicine@elsevier.com>

Data: Qui, Julho 31, 2014 2:33 pm

Para: vallorenzo@ufscar.br

Respiratory Medicine

Title: *AIRWAY RESPONSIVENESS AT EXERCISE RECOVERY AND ADJUSTMENTS OF HEARTRATE VARIABILITY AT REST AND EXERCISE IN CONTROLLED ASTHMA.*

Authors: Adriana S Garcia-Araujo, Msc; Audrey Borghi-Silva, Ph.D.; Marcos M Araujo, Ph.D.; Juliano F Arcuri, Msc; Ivana G Labadessa, Msc; Luciana Di Thommazo-Luporini, Msc; Valéria A Di Lorenzo, Ph.D.

Article Type: Original Article

Dear Mrs Valéria A Di Lorenzo,

Your submission entitled "AIRWAY RESPONSIVENESS AT EXERCISE RECOVERY AND ADJUSTMENTS OF HEART RATE VARIABILITY AT REST AND EXERCISE IN CONTROLLED ASTHMA." has been received by Respiratory Medicine.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/yarmed/>. Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal. Please do not hesitate to contact me if you have any queries.

Kind regards,

Respiratory Medicine

ANEXO C

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Via Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676
 CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil
 Fones: (016) 3351-8028 Fax (016) 3351-8025 Telex 162369 - SCUF - BR
cephumanos@power.ufscar.br <http://www.propq.ufscar.br>

Parecer Nº. 018/2012

CAAE: 0203.0.135.000-11

Título do projeto: AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE E DA VALIDADE DO TESTE DE CAMINHADA COM VELOCIDADE CONTROLADA (SHUTTLE WALK TEST). PARA DETERMINAÇÃO DA BRONCOCONSTRIÇÃO INDUZIDA PELO EXERCÍCIO

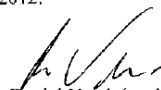
Pesquisadores (as): ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAUJO

Conclusão

As pendências apontadas no Parecer nº. 469/2011 foram satisfatoriamente resolvidas. **Projeto aprovado.** Atende as exigências contidas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente dentro de 1 (um) ano a partir desta dada e ao término do estudo.


 Prof. Dr. Daniel Vendruscolo
 Coordenador do CEP/UFSCar

ANEXO D

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento informado de participação no projeto intitulado: “AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE E DA VALIDADE DO TESTE DE CAMINHADA COM VELOCIDADE CONTROLADA (*SHUTTLE WALK TEST*). PARA DETERMINAÇÃO DA BRONCOCONSTRIÇÃO INDUZIDA PELO EXERCÍCIO”

Responsáveis: Orientadora: Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo Pesquisadora: Ms. Adriana Sanches Garcia de Araújo

O trabalho tem o objetivo de avaliar e comparar as variáveis cardiorrespiratórias e a sensação de falta de ar e cansaço de membros inferiores em indivíduos com e sem asma.

Queremos comparar estas variáveis durante um teste de caminhada com velocidade controlada com as respostas apresentadas no teste de esforço realizado em uma esteira ergométrica.

O programa constará de um teste de esforço em esteira, e três testes de caminhada no solo em dias diferentes com intervalos de dois dias no mínimo e cinco no máximo entre cada teste, e quatro testes de função pulmonar. Este teste consta de pelo menos três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reproduzíveis antes e após os testes no 5º, 15º, 20º e 30º minutos de recuperação. A participação como voluntário deverá ter a duração de aproximadamente 40 minutos por teste, e ao participar dessa pesquisa o risco é mínimo, sendo que serão realizados um acompanhamento e monitorização constantes, com critérios de segurança. Serão questionados, antes do treinamento físico, possíveis sinais clínicos (falta de ar, cansaço em membros inferiores, palpitações (batedeira), como também durante e após os testes. Durante os testes será realizada monitorização constante da frequência cardíaca por meio de um relógio e uma cinta presa no tórax, saturação periférica de oxigênio, e será aferida pressão arterial antes e após os testes. O teste será interrompido na presença de sinais e ou sintomas limitantes tais como: fadiga de membros inferiores, cansaço físico geral, tonturas, náuseas, cianose, presença de arritmias, angina, ou queda na Saturação de oxigênio. Ao participar desse trabalho você estará contribuindo para proporcionar maiores esclarecimentos sobre a eficácia de um teste de caminhada para detectar a asma induzida pelo exercício e as variáveis cardiorrespiratórias no exercício. Entretanto, estará sujeito a riscos momentâneos como aumento da frequência cardíaca, respiratória, da falta de ar, bem como chiado do peito, e que será prontamente assistido se caso ocorrer alguns destes sintomas. Não existe nenhum tipo de seguro de saúde ou de vida, bem como qualquer outra compensação financeira em função da sua participação neste estudo. As informações obtidas durante todo a pesquisa serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a sua autorização. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, e sua privacidade será sempre resguardada.

Eu _____, RG _____, Estado Civil, _____, idade _____ anos, residente na _____, n° _____, Bairro _____, Cidade _____, Telefone _____, concordo voluntariamente em participar deste projeto de pesquisa.

Li e entendi as informações acima, bem como, eu e os responsáveis pelo projeto já discutimos todos os riscos e benefícios decorrentes deste, sendo que as dúvidas que possam vir a ocorrer, poderão

ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta dos dados. Estou ciente também que poderei desistir de participar do projeto a qualquer momento, mediante aviso prévio ao pesquisador e sem qualquer tipo de ônus a minha pessoa. Eu estou de acordo com a minha participação neste estudo de livre e espontânea vontade e entendo sua relevância. Comprometo-me, na medida das minhas possibilidades, prosseguir com as avaliações até a sua finalização, visando além dos benefícios trazidos com estes, colaborar para um bom desempenho do trabalho científico dos

Julgo que é meu direito manter uma cópia deste consentimento

Para questões relacionadas a este estudo, contate:

- Adriana Sanches Garcia de Araújo: Fone: (16) 3351-8343, (16)81587480
E-mail: garciaadrica@hotmail.com
- Valéria Amorim Pires Di Lorenzo: Fone: (16) 3371-3444; (16) 3351-8343.
E-mail: vallorenzo@power.ufscar.br

Assinatura do Voluntário

Pesquisadores Responsáveis

Adriana Sanches Garcia de Araújo

Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

São Carlos,de.....de 20.....