



**COMPORTAMENTO DAS VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS,
CARDIOCIRCULATÓRIAS E METABÓLICAS DE
HOMENS SAUDÁVEIS OU COM DISFUNÇÕES
CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS EM REPOUSO
E DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO**

ESTUDO I: “Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease”

ESTUDO II: “Deep breathing heart rate variability is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure”

ESTUDO III: “Comportamento da frequência cardíaca na determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis: análise comparativa com o teste cardiopulmonar e a espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos”

Aluno: Michel Silva Reis

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi Silva

Michel Silva Reis

**COMPORTAMENTO DAS VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS,
CARDIOCIRCULATÓRIAS E METABÓLICAS DE
HOMENS SAUDÁVEIS E COM DISFUNÇÕES
CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS EM REPOUSO
E DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi Silva

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia, área de concentração: Processos de avaliação e intervenção em fisioterapia.

São Carlos - SP

2010

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

R375cv

Reis, Michel Silva.

Comportamento das variáveis ventilatórias, cardiocirculatórias e metabólicas de homens saudáveis e com disfunções cardiorrespiratórias crônicas em repouso e durante o exercício físico dinâmico / Michel Silva Reis. -- São Carlos : UFSCar, 2010.

120 f.

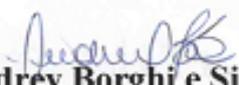
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

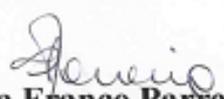
1. Fisioterapia. 2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 3. ICC (Insuficiência Cardíaca Crônica). 4. Variabilidade da frequência cardíaca. 5. Força muscular respiratória. 6. Limiar de anaerobiose. I. Título.

CDD: 615.82 (20ª)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE MICHEL SILVA REIS, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, EM 07 DE ABRIL DE 2010.

BANCA EXAMINADORA:


Audrey Borghi e Silva
(UFSCar)


Verônica Franco Parreira
(UFMG)


Ester da Silva
(UNIMEP)


Marlene Aparecida Moreno
(UNIMEP)


Sérgio Luiz Brasileiro Lopes
(UFSCar)

***Investigação conduzida no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF)
do Departamento de Fisioterapia, da Universidade Federal de São Carlos e no
Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) /
Disciplina de Pneumologia / UNIFESP.***

Apoio financeiro do CNPq e FAPESP.

DEDICATÓRIAS

Aos meus amados pais...

Leninha e Zetti, que além de me presentear com o dom da vida, propiciaram meios para que eu pudesse ter uma boa educação e cultura, me ensinaram e foram exemplos dos princípios morais mais belos: dignidade, caridade, honestidade, sabedoria, justiça... e foram e sempre serão os alicerces sólidos da eterna construção da minha vida. Agradeço e dedico a conclusão desta etapa a vocês que a seu modo compartilharam cada fase deste trabalho comigo.

Aos meus queridos avós,

Nenzinho e Jandira e Pedro e Conceição, que se doaram incondicionalmente para a minha criação, ensinaram o conforto e a importância da fé em Deus, e sempre foram o ponto central dos saudáveis e tão saudosos encontros familiares. Obrigado pelo imenso amor e por estarem tão intensamente presentes e vivos na minha vida.

À minha irmã Michele,

Que com toda sua doçura, além de partilhar comigo todos os ensinamentos dos nossos pais, é fonte de pura sabedoria, carinho e alegria. À você que, independente da nossa distância física, é minha amiga mais fiel, escudeira, conselheira, cúmplice e incentivadora maior, agradeço e compartilho esta conquista.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Meu Deus,

por ter me dado inspiração e sabedoria para conduzir minha vida prezando a caridade e a harmonia. Agradeço pela família, pelos amigos, pela paz e pela presença incondicional.

À Profa. Dra. Audrey Borghi Silva,

como minha orientadora...agradeço pela confiança incondicional, por incentivar meu constante crescimento, por sempre me propiciar novos desafios, por estar ao meu lado nas batalhas cotidianas e sempre mostrar a luz e por todo o conhecimento compartilhado.

como minha amiga...agradeço pelas palavras e gestos de carinho, atenção, cuidado maternal e pelos momentos de muita alegria e gargalhadas juntos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Ester da Silva,

minha prezada amiga e orientadora de apoio técnico. Agradeço pela oportunidade e imensa confiança durante o período que estive a frente das atividades do laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular da UNIMEP. Sou grato pela imensa bagagem de conhecimento que adquiri neste período e pelos agradáveis momentos que passamos em Piracicaba. Ainda, agradeço por ter permitido a utilização do sistema de captação da FC e pelas contribuições durante a qualificação.

À Profa. Dra. Aparecida Maria Catai,

agradeço pela sua amizade, por ter me dado à primeira oportunidade e ter me acolhido tão gentilmente no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular e no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico. Agradeço ainda pelo conhecimento compartilhado e por favorecer os meios para que este trabalho fosse realizado.

Ao Prof. Dr. José Alberto Neder,

Agradeço por sua amizade, por acreditar em meu trabalho, por despertar em mim sempre o desejo para meu crescimento acadêmico, por compartilhar seu conhecimento científico e sua erudição. Obrigado por ter permitido minha temporada no SEFICE e ter propiciado os meios para minhas pesquisas. Minha eterna admiração!!!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos estimados voluntários, que apesar das suas limitações, sempre estiveram alegremente presentes nos procedimentos experimentais, agradeço não só por permitir o desenvolvimento deste e de outros estudos, mas por terem despertado em nós bons sentimentos que favoreceram o crescimento profissional e pessoal.

Aos meus tios e primos que muito contribuíram para o meu crescimento, que estão sempre em uma torcida positiva para o meu sucesso e principalmente permitiram que eu usufrísse de suas companhias e sabedorias. Muito obrigado por acreditarem em mim e por olhar-me sempre com bons sentimentos.

Aos meus saudosos amigos Danilo Berton, Adriano Barroco e Priscila Speradío, que estiveram presente e me ajudaram durante os procedimentos experimentais e processamento dos dados. Agradeço pelo carinho, companheirismo e pelos vários momentos de muita prosa boa e partilha na Vila Mariana.

À Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno, Profa. Dra. Verônica Franco Parreira, , Profa. Dra. Ester da Silva, Profa. Dra. Solange Guizilini, Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior, Prof. Dr. Sérgio Luiz Brasileiro Lopes, Prof. Dr. Vilmar Baldisera, Prof. Dr. Dirceu Costa, Prof. Dr. Mário Augusto Paschoal. Agradeço por terem gentilmente recebido nosso convite para participar desta banca de doutorado e por todas as contribuições feitas para o aprimoramento dos trabalhos.

Ao amigo e Prof. Dr. Luis Eduardo Barreto Martins, agradeço pelo carinho, pelos ensinamentos passados e por poder usufruir da sua admirável sabedoria.

Obrigado ao Prof. Dr. Luís Aparecido Milan, responsável pelo desenvolvimento do modelo matemático heteroscedástico, pela disponibilidade e atenção.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery, por ter concordado com minha participação no SEFICE. Sincero respeito!

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da UFSCar, em especial: a a Profa. Dra. Valéria Pires Amorim Di Lourenzo, Prof. Dr. Maurício Jamami, Profa. Dra. Tânia de Fátima Salvini, Prof. Dr. Jorge Oishi e Prof. Dr. Giovanni Gurgel, pelo conhecimento compartilhado, por todas as dicas e pelo apoio. E a Kelly e Cristiane pelo atenção e carinho e ao Heitor, agradeço pelas informações a respeito das formalidades do programa e dos órgãos de fomento.

A cardiologista Isabela Arruda Verzola Aniceto que não mediu esforços para a realização dos trabalhos e estive à frente das avaliações clínicas. Agradeço por toda disponibilidade e atenção dada a mim e aos voluntários. Obrigado!!!

Aos meus amigos de longa data do NUPEF e do antigo Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar, Mali Higa, Anielle Takahashi, Daniel Sakabe, Natália Caipy, Luciana Novais, Valéria Ferreira, Karla Phiton, Ruth Melo, Robison Quitério, Vera Marães, Pozzi, Michele Santos, Lucien de Oliveira, Elisângela Moraes, Lucas Rodrigues, Rogério,.....bem como aos amigos e colegas mais recentes do NUPEF e da Unidade Saúde-Escola, Flávia Caruso Rossi, Camila Pantoni, Renata Mendes, Vivis Castello, Rodrigo Peter Simões, Victor Ribeiro, Marlus Karsten, Thomas Beltrame, Lu Di Thomazo, Natália Persequini, Poliana Leite, Vinícios Beldi, Ana Paula de Deus, Vivian Araçelian, Heloisa Franco, Renata Trimer, Laura, Fernanda, Soraia, Sílvia. Muito obrigado pela agradável convivência, pela paciência, pelas trocas de conhecimento, pela disposição em ajudar, pela solidariedade, por partilharem comigo momentos de angústia e de alegria, e por sempre estarem por perto, não medindo esforços para estenderem a mão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos colegas do SEFICE, Laura, Dirce, Ana Cristina Gimenes, Cristino Carneiro, Fernando Queroga, Cláudia Carrascossa, Joice Maia, Daniela Bravo, Tita, Ana Cristina Barroso, Luciana, Gaspar Ciappa, Eloara, Priscila, Marcos. Obrigado por terem me acolhido e terem compartilhado comigo todo conhecimento.

Aos amigos da época de Piracicaba, Marla, Nane Pessotti, Robertinha Zuttin, João Durigan, Karina Cancellero, Fabi Forti, Márcio, Ana Cristina, Vandi, Gabriel, Tereza, Luciano. Muito obrigado pela acolhida, pelos vários momentos agradáveis que vivenciamos juntos e por me agradecerem com demonstrações de amizade e carinho.

Aos meus grandes amigos de Minas: Bruno Germiniani, Isis Mara, Marco Antônio, Polianna Vilela, Nara, Denize, Paulo, Alianda, Rosana, Cadu, Helo. A vocês - extensão da minha família - agradeço por todo incentivo e pela torcida positiva.

Aos meus amigos de São Carlos, Bruno, João Durigan, Berabinha, Ká Gramani, Vivis Kubayashi, Ká Nogueira, Renata, Ana Cláudia, Marê, Romulo, Kelly, Camila, Jean, Tati, Fábio. Agradeço pelos muitos momentos de agradável convivência.

Aos meus queridos, Gustavo, Fernando, Bera e Rô, agradeço por todos estes anos compartilhados em casa e pela amizade verdadeira que em muitos me acolheu.

À Bia, Daniel Lobato, Dório, Nadiesca, Catarina, Diogo e demais companheiros do programa de pós-graduação em Fisioterapia da UFSCar. Valeu pelos conhecimentos compartilhados, pela amizade incondicional e por momentos de descontração.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

Muito Obrigado!!!

*Onde você vê um obstáculo,
alguém vê o término da viagem
e o outro vê uma chance de crescer.
Onde você vê um motivo pra se irritar,
Alguém vê a tragédia total
E o outro vê uma prova para sua paciência.
Onde você vê a morte,
Alguém vê o fim
E o outro vê o começo de uma nova etapa...
Onde você vê a fortuna,
Alguém vê a riqueza material
E o outro pode encontrar por trás de tudo, a dor e a miséria total.
Onde você vê a teimosia,
Alguém vê a ignorância,
Um outro compreende as limitações do companheiro,
percebendo que cada qual caminha em seu próprio passo.
E que é inútil querer apressar o passo do outro,
a não ser que ele deseje isso.
Cada qual vê o que quer, pode ou consegue enxergar.
"Porque eu sou do tamanho do que vejo.
E não do tamanho da minha altura."
(Fernando Pessoa)*

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF: alta frequência

AFab: alta frequência em unidades absolutas

AFun: alta frequência em unidades absolutas

ASR: arritmia sinusal respiratória

AT: *anaerobic threshold*

ATS: *American Thoracic Society*

BiPAP: dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas

BF: baixa frequência

BFab: baixa frequência em unidades absolutas

BFun: baixa frequência em unidades normalizadas

BF/AF: razão entre baixa frequência e alta frequência

BTPS: *Body Temperature Pressure Standard*

CHF: chronic heart failure

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

CO₂: dióxido de carbono

CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

CVF: capacidade vital forçada

CVL: capacidade vital lenta

DET: densidade espectral total

DF: domínio da frequência

D_LCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DT: domínio do tempo

ECG: eletrocardiograma

FC: frequência cardíaca

FE: fração de ejeção

FEV₁: *forced expiratory volume in the first second*

FVC: *forced vital capacity*

FR: frequência respiratória

GOLD: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease Criteria*

HF: high frequency

HHb: deoxihemoglobina

HRV: *heart rate variability*

HS: heteroscedástico

ICC: insuficiência cardíaca crônica

IMC: índice de massa corporal

ipm: incursões por minuto

iR-R: intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma

LA1: limiar de anaerobiose

LA2: ponto de compensação respiratória

LF: *low frequency*

M-ASR: manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

MBF: muito baixa frequência

MC5: derivação eletrocardiográfica bipolar referente à diferença de potencial entre os eletrodos posicionados no ápice do manúbrio esternal (negativo) e no quinto espaço intercostal na direção da linha axilar anterior esquerda (correspondente a V5) (positivo).

MIP: *maximal inspiratory pressure*

MRC: escala para dispnéia desenvolvida pelo conselho britânico de pesquisas médicas modificada

NYHA: *New York Heart Association*

O₂: oxigênio

O₂Hb: oxihemoglobina

PAS: pressão arterial de sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PETCO₂: pressão expiratória final de CO₂

PETO₂: pressão expiratória final de O₂

PIMax: pressão inspiratória máxima

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 da fase inspiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

RE: respiração espontânea

RER: razão de trocas gasosas

RMSSD: correspondente à raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes dividida pelo número de intervalos R-R menos um

rpm: rotações por minuto

RMS: raiz quadrada da média

RSA-M: respiratory sinusal arrhythmia manouver

s: segundo

SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos R-R

SpO₂: saturação periférica de O₂

TCP: teste cardiopulmonar

UFSCar: Universidade Federal de São Carlos

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

VE: ventilação

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VE/VCO₂: equivalente ventilatório de CO₂

VE/VO₂: equivalente ventilatório de O₂

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VO₂: consumo de oxigênio no pico do exercício

VCO₂: produção de dióxido de carbono

W: *Watts*

ΔIE: diferença entre a média dos maiores valores de frequência cardíaca obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de frequência cardíaca durante a fase expiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

RESUMO

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam significativa dispnéia exercional. A disfunção muscular periférica parece ser a causa de maior impacto na incapacidade de realização de exercício físico. Adicionalmente, pode coexistir a fraqueza muscular respiratória provocada pela limitada oferta de O₂ e a alteração da mecânica ventilatória. Neste contexto, com intenção de compreender melhor as manifestações dessas disfunções e estabelecer estratégias de manejo, foi proposto o desenvolvimento de três estudos. O primeiro intitulado por “*Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease*” teve como objetivo, avaliar a influência da fraqueza muscular inspiratória sobre o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) de homens com DPOC. Foram estudados 10 pacientes (69±9 anos; FEV₁/FVC 59±12% and FEV₁ 41±11% do predito) e 9 homens saudáveis (64±5 anos). Na posição sentada, foi medida a pressão inspiratória máxima (PIMax) dos voluntários. Na sequência, em repouso, o sinal eletrocardiográfico foi obtido em três situações: 1) 15 min na posição supina; 2) quatro min durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) na posição supina; e 3) 15 min na posição sentada. Os dados foram analisados no domínio do tempo (índices RMSSD e SDNN) e da frequência, pela densidade espectral total (DET), bandas de baixa (BF) e alta frequências (AF) - absolutas (ab) e normalizadas (un), e a razão BF/AF. Durante M-ASR foram calculadas a razão expiração/inspiração (E/I) e a diferença inspiração/expiração (Δ IE). Os pacientes com DPOC apresentaram valores significativamente menores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) quando comparados ao grupo controle em repouso e durante a M-ASR (razão E/I: 1,1±0,06 vs. 1,2±0,1 e Δ IE: 7,0±3,5 vs 12,7±4,2, respectivamente). Adicionalmente, foi observado correlação positiva entre PIMax e Δ IE ($r = 0.60$, $p < 0.01$). Em conclusão: (i) pacientes com DPOC apresentam prejuízos da modulação autonômica da FC em repouso e durante a M-ASR; e (ii) a fraqueza muscular inspiratória parece influenciar no desbalanço simpato-vagal desses pacientes. Em similaridade, no segundo estudo, intitulado com “*Deep breathing heart rate variability is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure*” o objetivo foi avaliar a influência da PIMax no controle autonômico da FC de pacientes com ICC. Foram estudados 10 pacientes com ICC

(62±7 anos – Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo de 40 ± 5% e classificação I-III da NYHA). Seguindo a metodologia descrita no estudo anterior, os resultados mostraram que os pacientes com ICC também apresentaram menores valores da VFC em repouso e durante a M-ASR e correlações positivas e significativas entre PIMax e diferença expiração-inspiração (r: 0,79), razão expiração/inspiração (r: 0,83), RMSSD (r: 0,77), SDNN (r: 0,77), BF (r: 0,77), AF (r: 0,70). Em conclusão: (i) pacientes com ICC apresentam prejuízos da modulação autonômica da FC em repouso e durante a M-ASR; e (ii) a fraqueza muscular inspiratória parece influenciar no desbalanço simpato-vagal desses pacientes. Por fim, o terceiro estudo: “Comportamento da frequência cardíaca na determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis: análise comparativa com o teste cardiopulmonar e a espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos” objetivou identificar do limiar de anaerobiose (LA) obtido pelo método padrão-ouro, método visual pelo comportamento da oxihemoglobina (O₂Hb) e deoxihemoglobina (HHb) e comparar com o método heteroscedástico (HS) aplicado aos dados de VCO₂, HHb e da FC. Secundariamente, avaliar o grau de concordância entre os métodos de determinação do limiar de LA. Quatorze homens saudáveis foram submetidos ao teste cardiopulmonar (TCP) incremental em cicloergômetro de frenagem eletromagnética até a exaustão física. Concomitantemente foram obtidos os seguintes sinais biológicos: (i) variáveis ventilatórias e metabólicas – respiração a respiração - medida pelo sistema *CardiO₂ System (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA)*; (ii) espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos - NIRS (*NIRO 300 – Hamamatsu Photonics, Japan*); e (iii) frequência cardíaca por meio do cardiófrequencímetro (Polar S810i). Foram observadas equivalências temporais e das variáveis potência (W), consumo de O₂ absoluto (mL/min) e relativo (mL/kg/min) e FC (bpm) na determinação do LA pelos métodos empregados. Em adição, pela análise de Bland-Altman, a FC (bpm) confirmou a boa concordância entre os métodos com viéses entre -1,3 e 3,5. Em conclusão: (i) todos os métodos mostraram-se sensíveis na identificação do LA1, inclusive o HS aplicado a FC; e (ii) os métodos apresentaram boa correlação na identificação do LA1. Assim os resultados suportam que a FC, uma metodologia mais simples e economicamente viável, parece ser um parâmetro válido na determinação do LA dos indivíduos do nosso estudo. Agora, basta saber se estes resultados podem ser replicados em pacientes com disfunções cardiorrespiratórias crônicas, contribuindo na prescrição

segura, individualizada e adequada de exercício físico em programas de reabilitação.

Palavras-chaves: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica, homens saudáveis, controle autonômico da frequência cardíaca, arritmia sinusal respiratória, limiar de anaerobiose.

ABSTRACT

Patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present significant exertional dyspnea. The peripheral muscle dysfunction appears to be the greatest impact on the inability to perform physical exercise. Additionally, there is respiratory muscle weakness caused by a limited supply of O₂ and alteration of mechanical ventilation. In this context, in order to better understand the manifestations of these disorders and to establish management strategies, we have proposed the development of three studies. The first study was entitled “Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease”. The purpose of the present investigation was to evaluate the influence of respiratory muscle strength on autonomic control of heart rate variability (HRV) in these patients. Ten COPD patients (69±9 years; forced expiratory volume in the first second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) 59±12% and FEV₁ 41±11% predicted) and nine age-matched healthy male volunteers (64±5 years) participated in this study. The maximal inspiratory pressure was obtained in the sitting position. Then, electrocardiography signal was obtained in three conditions: 1) lying position for 15 min; 2) lying position during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (RSA-M) for 4 min; and 3) sitting position for 15 min. Data was analyzed by the time (RMSSD and SDNN indexes) and the frequency domains, in total power, low frequency (LF), high frequency (HF) – absolute (ab) and normalized (nu) units – and LF/HF ratio. Regarding the RSA-M indexes, the expiratory/inspiratory ratio (E/I) and the inspiratory/expiratory difference (ΔIE) were calculated. The patients with COPD demonstrated significantly impaired cardiac autonomic modulation at rest and during RSA-M when compared with healthy subjects (ratio E/I: 1.1±0.06 vs. 1.2±0.1 e ΔIE: 7.0±3.5 vs 12.7±4.2, respectively). Moreover, significant and positive correlations between maximal inspiratory pressure (MIP) and the inspiratory-expiratory difference (ΔIE) (r = 0.60, p<0.01) were found. In conclusion, patients with COPD presented impaired sympathetic-vagal balance at rest and during RSA-M. In addition, cardiac autonomic control of heart rate was associated with inspiratory muscle weakness in chronic obstructive pulmonary disease. Based on this evidence, future research applications of respiratory muscle training may bring to light a potentially valuable target for rehabilitation. The second study was entitled to “Deep breathing heart rate variability

is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure". The purpose of the present investigation was to evaluate the influence of respiratory muscle strength on autonomic control in these patients. Ten CHF (62 ± 7 years – left ventricle ejection fraction of $40 \pm 5\%$ and NYHA class I-III) and nine matched-age healthy volunteers (64 ± 5 years) participated in this study. Heart rate variability (HRV) was obtained at rest and during RSA-M by electrocardiograph (as previously described). CHF patients demonstrated impaired cardiac autonomic modulation at rest and during RSA-M when compared with healthy subjects ($p < 0.05$). Moreover, significant and positive correlations between MIP and IE-differences ($r: 0.79$), E/I ratio ($r: 0.83$), RMSSD ($r: 0.77$), SDNN ($r: 0.77$), LFab ($r: 0.77$), HFab ($r: 0.70$) were found during RSA-M. At rest, significant correlations were also found. Patients with CHF presented impaired sympathetic-vagal balance at rest. In addition, cardiac autonomic control of heart rate was associated with inspiratory muscle weakness in CHF. Based on this evidence, recommendations for future research applications of respiratory muscle training can bring to light a potentially valuable target for rehabilitation. Finally, the third study: "Behavior of heart rate on determination of anaerobic threshold in healthy men: comparison with cardiopulmonary exercise testing and near-infrared spectroscopy" aimed to identify the anaerobic threshold (AT) obtained from the V-slope method, visual method on oxihemoglobin (O_2Hb) and deoxihemoglobin (HHb) and compare the method with heteroscedastic (HS) applied to VCO_2 , HR and HHb data. Secondly, to assess the degree of agreement between the methods for determination of AT. Fourteen healthy men were subjected to incremental cardiopulmonary test (CPT) in the electromagnetic cycle-ergometer until physical exhaustion. At the same time they obtained the following biological signals: (i) ventilatory and metabolic variables - a breath to breath - measured by the Cardio2 System (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA), (ii) spectroscopy, quasi-infrared rays - NIRS (NIRO 300 - Hamamatsu Photonics, Japan), and (iii) heart rate through cardiofrequencymeter (Polar S810i). We observed temporal equivalence and similar values of power (W), absolute O_2 consumption (mL/min) and relative O_2 consumption (mL/kg/min) and HR (bpm) on determination of AT by the methods performed. In addition, by the Bland-Altman plot, HR (bpm) confirmed the good agreement between the methods with biases between -1.3 and 3.5. In conclusion: (i) all methods were sensitive in identifying the AT1, including the HS applied to FC, and (ii) the methods showed a good correlation in the identification of AT1. Thus the

results support the FC, a methodology that is simple and economically feasible, seems to be a valid parameter in determining the AT of the individuals in our study. Therefore it remains to be clarified if these results can be replicated in patients with chronic cardiopulmonary disorders, contributing in safe, individualized and adequate prescribing physical exercise in rehabilitation programs.

Key-words: Chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease, healthy men, cardiac autonomic control, sinus respiratory arrhythmia, anaerobic threshold.

SUMÁRIO

ABREVIações E SÍMBOLOS	x
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xvi
CONTEXTUALIZAÇÃO	21
ESTUDO I: “Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease”.....	25
Introdução.....	26
Material e Métodos.....	27
Resultados.....	34
Discussão.....	39
ESTUDO II: Deep breathing heart rate variability is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure.....	44
Introdução.....	45
Material e Métodos.....	46
Resultados.....	51
Discussão.....	57
ESTUDO III: ” Comportamento da frequência cardíaca na determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis: análise comparativa com o teste cardiopulmonar e a espectroscopia por raios <i>quasi</i> -infravermelhos.....	62
Introdução.....	63
Material e Métodos.....	64
Resultados.....	77
Discussão.....	82
DESDOBRAMENTOS FUTUROS	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
APÊNDICES	102
Apêndice A: abstract do Estudo I.....	103
Apêndice B: abstract do Estudo II.....	105
Apêndice C: Abstract do artigo da qualificação - controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória.....	107
ANEXOS	109
Anexo A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar.....	111
Anexo B: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.....	112

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. Contextualização

Os sistemas respiratório e cardiocirculatório trabalham em interdependência, por meio de mecanismos eficientes de controle e retroalimentação, para garantir as trocas gasosas satisfatórias e a oxigenação dos tecidos periféricos. A adequada relação ventilação/perfusão está na dependência da integração das informações geradas a partir de quimioceptores centrais e periféricos, de baroceptores e dos mecanoreceptores, aos centros de controle respiratório e cardiovascular. Neste sentido, ajustes precisos no volume corrente, na frequência respiratória e na circulação pulmonar e periférica são necessário para satisfazer as diferentes demandas metabólicas¹.

A instalação e o curso de patologias crônicas cardiorrespiratórias, tais como a insuficiência cardíaca crônica (ICC) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), desencadeiam reorganização genética, bioquímica e/ou estrutural, que determinam mecanismos compensatórios que, *a priori*, visam o restabelecimento de suas funções. No entanto, em longo prazo, tais mecanismos podem ocasionar danos mais severos a esses pacientes².

Os pacientes com DPOC apresentam expressiva limitação ao fluxo aéreo, redução do recuo elástico pulmonar e aprisionamento aéreo³. Adicionalmente, a presença de hipoxemia e hipercapnia determina modificações significativas do padrão ventilatório e do tônus vascular pulmonar produzindo intensa vasoconstricção pulmonar para minimizar o prejuízo nas trocas gasosas⁴. Além disso, em consequência do aprisionamento aéreo ou mesmo das alterações das trocas gasosas, o tônus vagal nas vias aéreas pode estar aumentado.

Por outro lado, em pacientes com ICC, a limitação funcional do coração compromete o transporte de nutrientes e a remoção de subprodutos do metabolismo dos sistemas orgânicos. De forma compensatória, respostas cardiorrespiratórias são desencadeadas para manutenção do débito cardíaco e da oxigenação. Assim, por intermédio da hiperatividade simpática e menor ação vagal, ocorrem aumento da frequência cardíaca (FC), vasoconstricção de capilares e veias com redistribuição do fluxo⁵. Adicionalmente, em alguns casos, em decorrência da restrição à expansibilidade pulmonar ocasionada pelos fenômenos congestivos, a ventilação está modificada por elevada concentração sanguínea de dióxido de carbono (CO₂)⁶.

Neste contexto, em ambas disfunções é notável a significativa intolerância ao exercício físico. Em uma fase inicial, a dispnéia exercicional está atrelada às manifestações fisiopatológicas primárias do sistema cardiorrespiratório, que limitam a captação e transporte dos gases. No entanto, tardiamente, tem sido constatado que a disfunção muscular periférica também causa significativo impacto na incapacidade de realização do exercício físico, sendo também um fundamental mecanismo causador da dispnéia⁷. Em adição, os músculos respiratórios podem sofrer modificações com o curso dessas disfunções crônicas. A fraqueza muscular respiratória pode estar presente e ser provocada, entre outros fatores, pela limitada oferta de O₂^{8,9} e por alterações da mecânica ventilatória^{7,10,11}.

Indubitavelmente, a ICC e DPOC compõem uma parcela das doenças crônicas que desencadeiam repercussões periféricas importantes que influenciam no estado de saúde dos acometidos. Neste sentido, torna-se desejável estudar os meios de avaliação que permitam informações complementares do curso dessa doenças crônicas, contribuindo assim para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de reabilitação.

De fato, condicionados a interação cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis ou acometidos por disfunções, os complexos mecanismos de controle e retroalimentação centrais e periféricos visam a homeostasia, quer em repouso ou frente a condições especiais. Contudo, a atividade autonômica tem sido a via de resposta rápida e comum a diversos estímulos¹². Por se tratar de uma ferramenta simples, não-invasiva, pouco onerosa e útil, o comportamento da FC e de sua variabilidade durante as sístoles consecutivas, que reflete o balanço simpato-vagal do nodo sinusal, tem se mostrado uma importante ferramenta de avaliação em diferentes condições¹³⁻¹⁶.

Neste sentido, com a intenção de compreender melhor as manifestações provocadas pela instalação e curso da ICC ou da DPOC e estabelecer estratégias de manejo, propusemos o desenvolvimento de três estudos. Nos dois primeiros, a FC e sua variabilidade foram correlacionadas à fraqueza muscular inspiratória, que tem sido considerada fator independente de sobrevida nessas disfunções. Assim, o primeiro foi intitulado como: *“Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease”* e o segundo: *“Deep breathing heart rate variability is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure”*.

Na sequência, o terceiro estudo trata-se da verificação em se utilizar a FC como um parâmetro válido na identificação do limiar de anaerobiose. No entanto, neste primeiro momento, cujo objetivo foi avaliar a concordância entre métodos (alguns não utilizados anteriormente) foram apresentados apenas os dados dos indivíduos saudáveis. O estudo foi intitulado como: *“Comportamento da frequência cardíaca na determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis: análise*

comparativa com a ergoespirometria e a espectroscopia por raios *quasi-infravermelhos*”.

2. ESTUDO I

*DEEP BREATHING HEART RATE VARIABILITY IS ASSOCIATED WITH
RESPIRATORY MUSCLE WEAKNESS IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*

Introdução

A força muscular inspiratória pode estar diminuída em pacientes com DPOC¹⁷ e é um fator independente de sobrevida nesta população¹⁸. Tradicionalmente, a fraqueza muscular inspiratória em pacientes com DPOC está associada a alguns fatores que, incluem baixa perfusão⁸, desuso, medicação, depleção nutricional e inflamação sistêmica⁷, aumento da sobrecarga elástica e resistiva com constantes de tempo desiguais nas diferentes áreas do pulmão¹⁹. Um fator crítico que acarreta em prejuízo da mecânica respiratória é a hiperinsuflação pulmonar estática e por ora dinâmica apresentada por esses pacientes. A forma e a geometria da caixa torácica está alterada em pacientes com hiperinsuflação levando a redução crônica da zona de aposição do diafragma¹⁰.

Neste contexto, as alterações da relação comprimento-tensão da musculatura inspiratória determinam modificações da atividade ergoreflexa (fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi) do diafragma que geram modificações autônomas mediadas no centro cardiovascular no bulbo²⁰. Assim, o controle autonômico da FC pode ser avaliado por meio dos índices da FC e dos intervalos R-R obtidos durante a arritmia sinusal respiratória (ASR) – marcador da integridade vagal sobre o nodo sinusal. A ASR é caracterizada por oscilações fisiológicas da FC em sincronismo com os ciclos respiratórios^{20,21,22}. Durante a respiração, existe uma relação entre a fase inspiratória e o aumento da FC – causada pela retirada vagal – e entre a expiração e a redução da FC, modulada pela retomada da atividade vagal sobre o nodo sinusal²¹.

Na DPOC tem sido observado que a fraqueza muscular inspiratória contribui negativamente nos ajustes cardiovasculares durante os ciclos respiratórios. Achados prévios tem demonstrado que as variações da frequência respiratória e do volume

corrente podem modular a magnitude da ASR²³. No entanto, não está claro se esta magnitude pode estar associada à fraqueza muscular respiratória. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da força muscular inspiratória sobre a magnitude da ASR. Nós hipotetizamos que a fraqueza muscular inspiratória é capaz de influenciar os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da ASR durante a manobra de acetuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) em pacientes com DPOC.

Material e métodos

Casuística. Estudo transversal onde foram selecionados 10 homens com diagnóstico clínico de DPOC de acordo com os critérios da *Global Initiative for Obstructive Lung Disease Criteria (GOLD)*²⁴; e nove homens saudáveis e sedentários. Os critérios de inclusão para os pacientes com DPOC foram: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) < 0.7 e VEF_1 < 60% do predito; força muscular inspiratória máxima ≤ 70 cmH₂O, estabilidade clínica nos últimos 3 meses; não fumantes e que apresentassem dispnéia aos pequenos ou médios esforços. Todos os pacientes com DPOC faziam uso rotineiramente de broncodilatadores de curta duração e 6 deles usavam broncodilatadores de longa duração. Os participantes do grupo controle não poderiam apresentar doenças pulmonares, cardiovasculares, imunes e/ou metabólicas. Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica e a provas de função pulmonar; avaliação da capacidade funcional por meio da classificação *Medical Research Council (MRC)*²⁵; exames bioquímicos, eletrocardiografia e teste de exercício físico sintoma-limitado. Todos os participantes assinaram o termo de

consentimento livre e esclarecido e este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer nº. 238/06)

Procedimento experimental

Inicialmente os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os pesquisadores envolvidos. Os pacientes com DPOC foram instruídos a evitar a utilização de broncodilatadores, B₂-agonista, derivados de xantinas e esteróides 24h antes dos testes. Antes de iniciar os testes, os voluntários foram avaliados e examinados para certificar se seguiram as orientações dadas. Ainda, foi verificada a pressão arterial diastólica e sistólica, realizada ausculta pulmonar e checada a saturação periférica de oxigênio (SpO₂).

Função Pulmonar. A espirometria foi realizada usando o espirômetro Vitalograph® (Hand-Held 2021 instrument. Ennis, Ireland). A prova de capacidade vital forçada (CVF) foi realizada para determinação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da relação VEF₁/CVF. Os valores de referências utilizados foram os de Knudson e colaboradores²⁶ e foram expressos em condições BTPS (*Body Temperature Pressure Standard*) e os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela *American Thoracic Society*²⁷.

Pressões Inspiratórias Máximas. A pressão inspiratória máxima (PIMax) foi obtida a partir do volume residual. Os participantes estavam sentados, usando um clips nasal e um bucal que estava conectado a um manovacômetro analógico com intervalo operacional de ± 300 cmH₂O (GERAR, São Paulo, SP, Brasil). Os

voluntários foram orientados a sustentar o esforço inspiratório por pelo menos um segundo. O melhor dos três valores consecutivos foi considerado como sendo a PIMax, após manobras sucessivas terem sido realizadas, com variações não superiores a 10% entre elas. Finalmente, o percentual do predito foi calculado para todos os sujeitos²⁸.

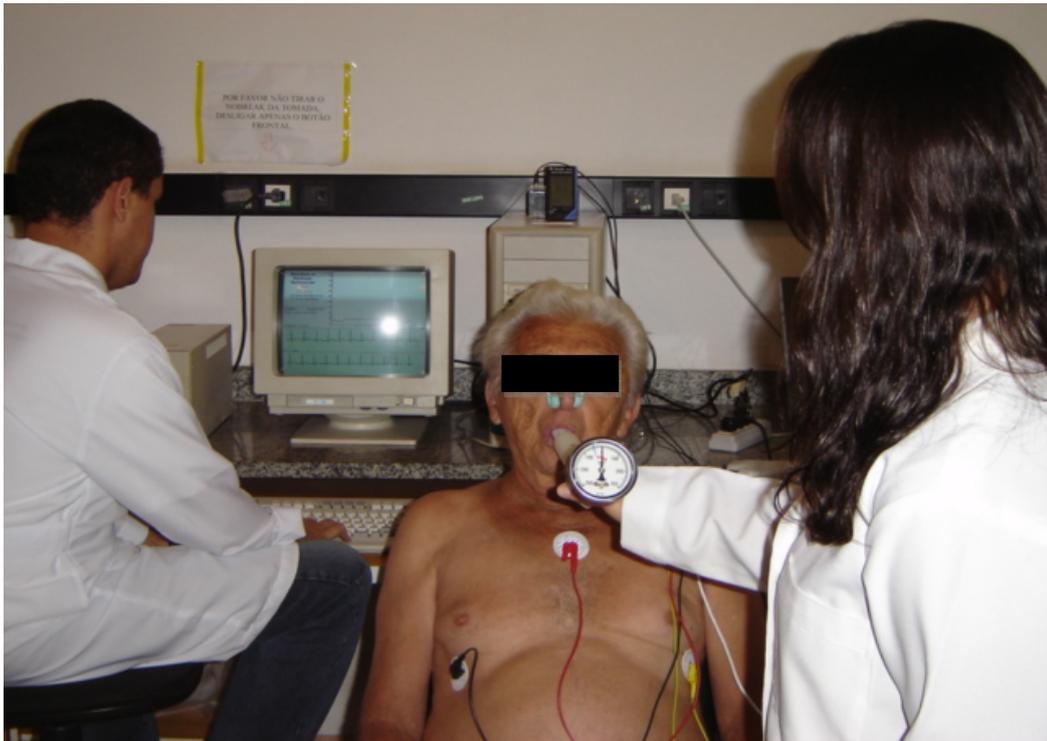


Figura 1. Ilustração do ambiente experimental durante a medida da pressão inspiratória máxima de um voluntário estudado.

Variabilidade da Frequência Cardíaca. Inicialmente, os voluntários foram mantidos em repouso na posição supina por aproximadamente 10 minutos com objetivo de atingir os valores basais de FC. Na sequência, o sinal eletrocardiográfico (ECG) e da FC instantânea foi obtida em repouso na posição supina por 15 minutos (Figura 2A). Ainda, a FC e os intervalos R-R foram coletados durante M-ASR (Figura 2B) na posição supina na seguinte ordem: (1) um minuto no repouso em respiração espontânea; (2) quatro minutos realizando a M-ASR; e (3) um minuto novamente em

repouso com respiração espontânea. Durante a M-ASR, os voluntários foram instruídos a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, variando o volume pulmonar da capacidade pulmonar total (máxima inspiração) até o volume residual (máxima expiração). Cada ciclo respiratório foi realizado em 10 segundos, isto é, 5 segundos em inspiração e 5 segundos em expiração que corresponde a uma frequência respiratória de 6 ciclos/minuto onde espera-se obter a máxima ASR de acordo com Hayano *et al.*²⁹. Os pacientes também foram orientados a controlar sua frequência respiratória pelo tempo em um relógio de ponteiros; concomitante o experimentador, por meio da tela de captação do ECG no monitor do computador, dava *feedback* positivo se os ciclos correspondiam ao previamente estabelecido. Ao término da manobra o paciente foi instruído a respirar espontaneamente, ficando em repouso, sem conversar ou sem fazer qualquer movimento por um período de 1 min. Por fim, a coleta foi realizada durante 15 min em repouso na posição sentada.

Durante todos os procedimentos experimentais os participantes foram monitorizados na derivação MC5. O sinal do ECG foi obtido a partir do monitor cardíaco de 1 canal (TC 500, Ecafix, São Paulo, SP, Brasil) e processado por meio de um conversor analógico digital Lab. PC+ (National Instruments, Co., Austin, TX, EUA), que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador (Pentium III). A FC foi obtida e calculada a partir dos intervalos entre as ondas R do ECG que foram registrados com uma frequência de amostragem de 500Hz e armazenados por um software específico³⁰.

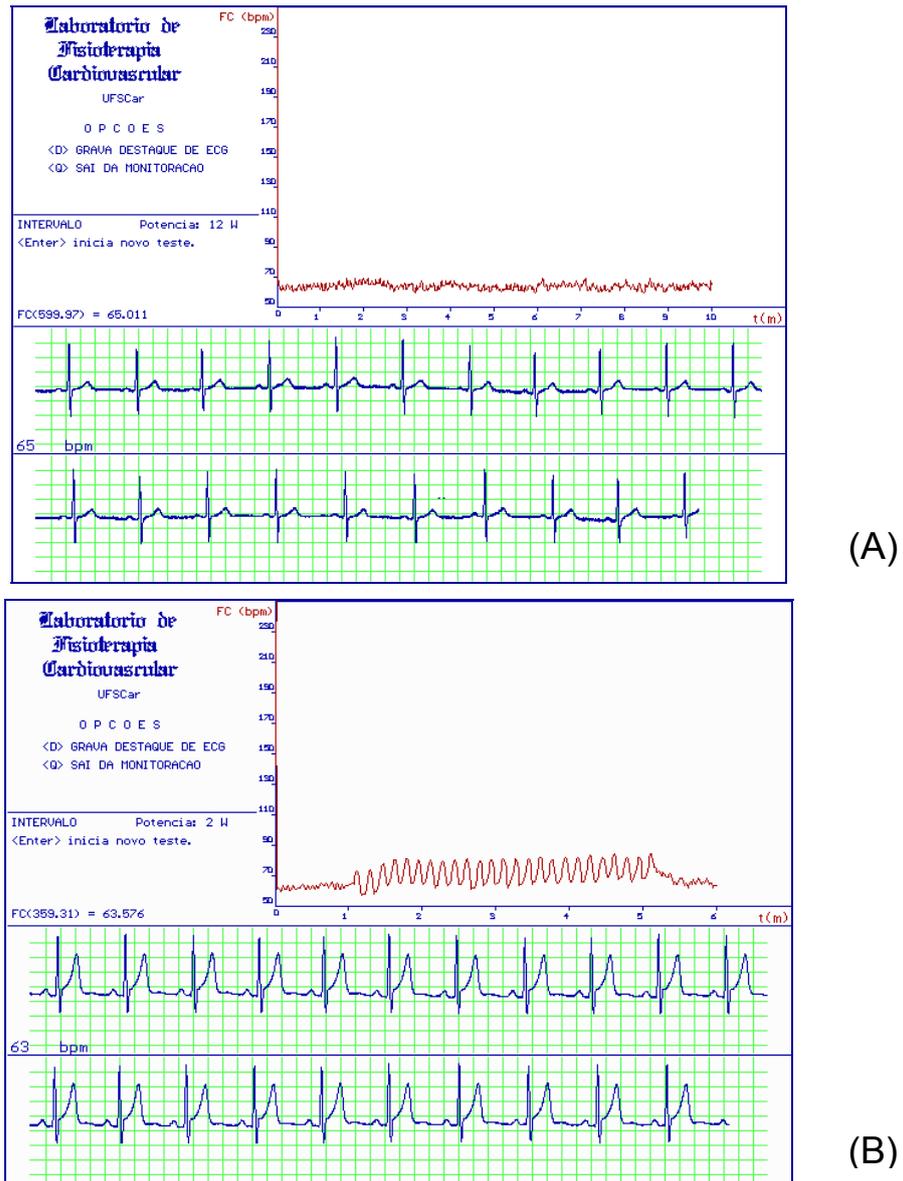


Figura 2. Ilustração da tela de captação da frequência cardíaca obtida a partir dos intervalos R-R do eletrocardiograma. (A) repouso na posição supina; (B) durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR).

Análise dos dados

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência por meio de uma rotina específica desenvolvida no aplicativo *MatLab* (versão 6.1.450 *Release* 12,1). A seleção do trecho de análise das condições de repouso supina e sentada foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no período de 15 min, onde selecionava-se o período com maior estabilidade do sinal e que apresentasse uma frequência de amostragem de no mínimo 256 pontos conforme preconizada pelo *Task Force*¹³.

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (ms) – correspondente a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um ; e SDNN (ms) – desvio-padrão de todos os iR-R. Já a análise no domínio da frequência consistiu da aplicação da transformada rápida de Fourier aos iR-R da série temporal. Por meio da aplicação deste modelo foram identificadas a densidade espectral total (DET) e suas três bandas de frequência: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF)¹³.

Em nosso estudo, utilizamos as duas bandas de frequência que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal sobre o controle da FC, ou seja, a banda de BF, que corresponde a faixa de 0,04 a 0,15 Hz, atribuída predominantemente a ação simpática e uma menor participação parassimpática e da banda de AF, que corresponde a faixa de 0,15 a 0,4 Hz, atribuída à atividade vagal³¹.

Estes componentes foram determinados em valores absolutos (ms²) e normalizados (un) – obtidos pela divisão do componente espectral em questão pela

DET, subtraída do componente de MBF e multiplicada por 100. Adicionalmente, os componentes foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência, ou seja, razão BF/AF, refletindo o balanço simpato-vagal.

As análises no domínio do tempo e da frequência também foram realizadas nos intervalos R-R adquiridos durante a realização da M-ASR. Adicionalmente, a partir da análise espectral foi possível confirmar se todos os participantes mantiveram a frequência respiratória entre 5 e 6 ciclos por minuto o que corresponde a um pico de densidade espectral em frequências entre 0,08 e 0,1 Hz. Há de ser enfatizado que, embora as análises no domínio da frequência tenham sido realizadas por meio da transformada rápida de Fourier, nos gráficos, a densidade espectral de potência foi obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker*, que possibilita uma apresentação mais alisada dos dados. Em seguida, por meio de outra rotina específica, também desenvolvida no aplicativo *MatLab*, foram calculados os seguintes índices da FC e dos iR-R obtidos a partir da M-ASR³²: 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 (ΔIE) – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR.

Análise Estatística

O cálculo amostral foi realizado no *GraphPad StatMate* versão 1.01. A partir das variáveis ΔIE and SpO_2 foi encontrada a necessidade da inclusão de pelo menos nove sujeitos em cada grupo para a observação de diferenças estatísticas (com $p < 0,05$ e *power* de 90% com intervalo de confiança de 95%). Neste estudo

foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intergrupos (DPOC vs. Controle) foi utilizado o teste t-student não pareado. Para a observação do relacionamento das variáveis foi realizado o teste de correlação de *Pearson*. As análises foram realizadas no *software SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Todos os dados foram apresentados em média e desvio-padrão.

Resultados

Característica da população. A tabela 1 mostra as características dos sujeitos. Não foram observadas diferenças com relação à idade, estatura e índice de massa corporal (IMC) entre os grupos. No entanto, os pacientes com DPOC apresentaram menor massa corporal que os voluntários do grupo controle. Em adição, os pacientes com DPOC foram classificados no estágio IIb de GOLD (24). Os resultados da função pulmonar e da SpO_2 do grupo com DPOC foram significativamente menores que os indivíduos saudáveis. Os pacientes com DPOC foram classificados em I (n=1), II (n=3) e III (n=6) da MRC. E, como esperado, este grupo apresentou valores significativamente menores da PIMax.

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos grupos estudados.

Variáveis	DPOC (n = 10)	Controle (n = 9)
Demográficas/Antropométricas		
Idade (anos)	69 ± 9	64 ± 5
Estatura (m)	1,67 ± 0,08	1,71 ± 0,05
Massa Corporal (kg)	64 ± 9,0*	75 ± 6,3
IMC (kg/m ²)	23 ± 3,3	25 ± 1,2
Espirometria		
VEF ₁ (% predito)	41 ± 11*	91 ± 20
CVF (% predito)	68 ± 13*	102 ± 15
VEF ₁ /CVF	59 ± 10*	101 ± 7
Características Clínicas		
PIMax (cmH ₂ O)	60 ± 9*	103 ± 15
PIMax (% predito)	63 ± 11*	99 ± 17
SpO ₂ (%)	92 ± 3*	96 ± 1
FR (ipm)	15 ± 4	12 ± 3

Valores em média ± DP. DPOC: doença pulmonary obstrutiva crônica; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º s; VEF₁/CFV: relação volume expiratório forçado no 1º s e capacidade vital forçada; PIMax: pressão inspiratória máxima; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; FR: frequência respiratória em respirações por minuto; ipm: incursões por minuto. * p<0,05: DPOC vs Controle; (Teste t-student não pareado).

Controle autonômico da frequência cardíaca em repouso

Os pacientes com DPOC apresentaram significativa redução da BF em comparação ao grupo controle, p<0,05 (Figura 3). No entanto, os índices RMSSD e SDNN e a AF não mostraram diferença significativa entre os grupos.

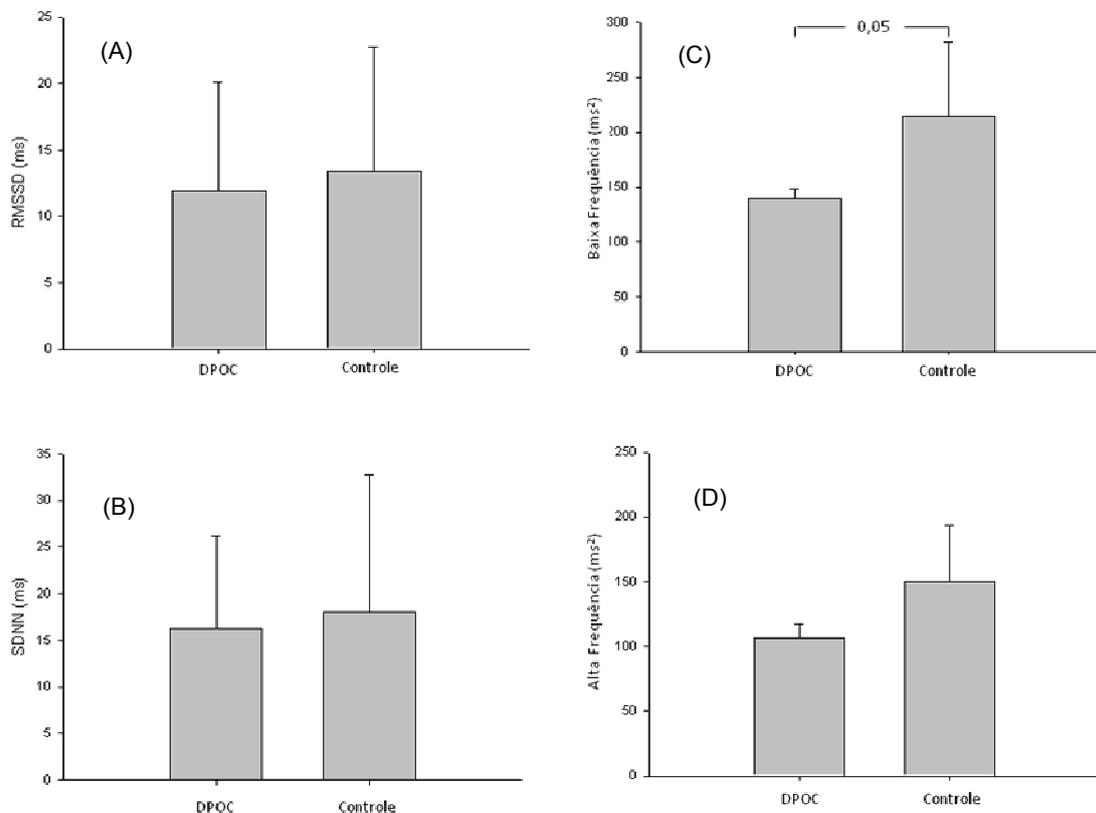


Figura 3. Variabilidade da frequência cardíaca na condição de repouso na posição supina entre os grupos estudados. (A) RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; (B) SDNN: desvio-padrão dos iR-R; (C) BF: baixa frequência em valores absolutos; (D) AF: alta frequência em valores absolutos ($p < 0,05$: teste t-student não pareado).

Controle autonômico da frequência cardíaca durante a M-ASR

A tabela 2 mostra as análises no domínio do tempo durante a M-ASR. O grupo DPOC mostrou valores menores da razão E/I e da ΔIE quando comparados ao controle ($p < 0,05$). Adicionalmente, menores valores de RMSSD e SDNN foram observados em pacientes com DPOC em comparação ao controle ($p < 0,05$). A figura 4 ilustra os componentes espectrais de um voluntário do grupo controle e outro do DPOC. O paciente apresenta menor potência espectral que o indivíduo saudável.

Tabela 2. Variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória.

Variáveis	DPOC (n = 10)	Controle (n = 9)
<i>Domínio do tempo</i>		
Razão E/I	1,1 ± 0,06	1,2 ± 0,1*
ΔIE	7,0 ± 3,5	12,7 ± 4,2*
RMSSD	18,3 ± 15,6	43,5 ± 27,9*
SDNN	32,1 ± 21,2	63,8 ± 29,1*
<i>Domínio da Frequência</i>		
BFab	1052,7 ± 1538,3	3551,2 ± 3581,2*
AFab	93,9 ± 153,8	626,8 ± 906,8*
BFun	0,9 ± 0,03	0,8 ± 0,07
AFun	0,1 ± 0,03	0,2 ± 0,07
BF/AF	15,9 ± 15,3	11,3 ± 7,5

Valores em média e desvio-padrão. Razão E/I: razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; ΔIE: diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; BFab: baixa frequência absoluta; AFab: alta frequência absoluta; BFun: baixa frequência normalizada; AFun: alta frequência normalizada. (*p<0,05: teste t-student não pareado).

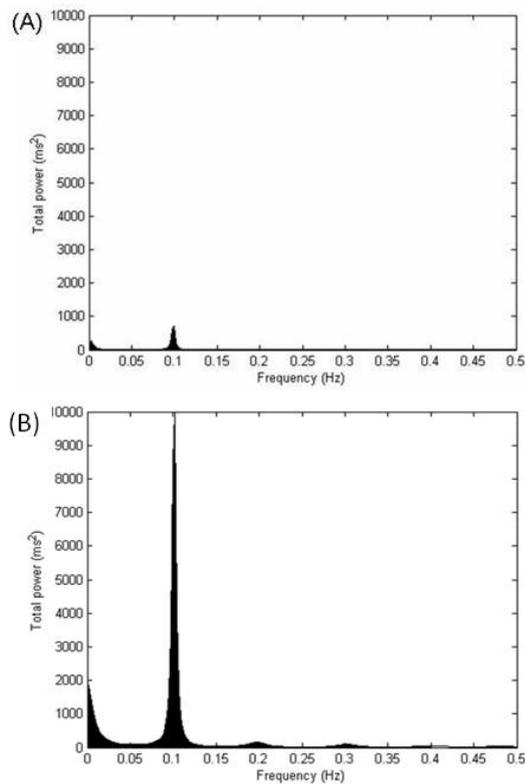


Figura 4. Ilustração da densidade espectral de potência (ms^2) obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker* durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória de três voluntários estudados. (A) paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e (B) indivíduo saudável.

Relação entre pressão inspiratória máxima e controle autonômico da frequência cardíaca

A figura 5 mostra a relação PIMax e um índice de ASR. Houve significativa relação positiva entre PIMax e ΔIE ($r = 0.63$ $p < 0.05$).

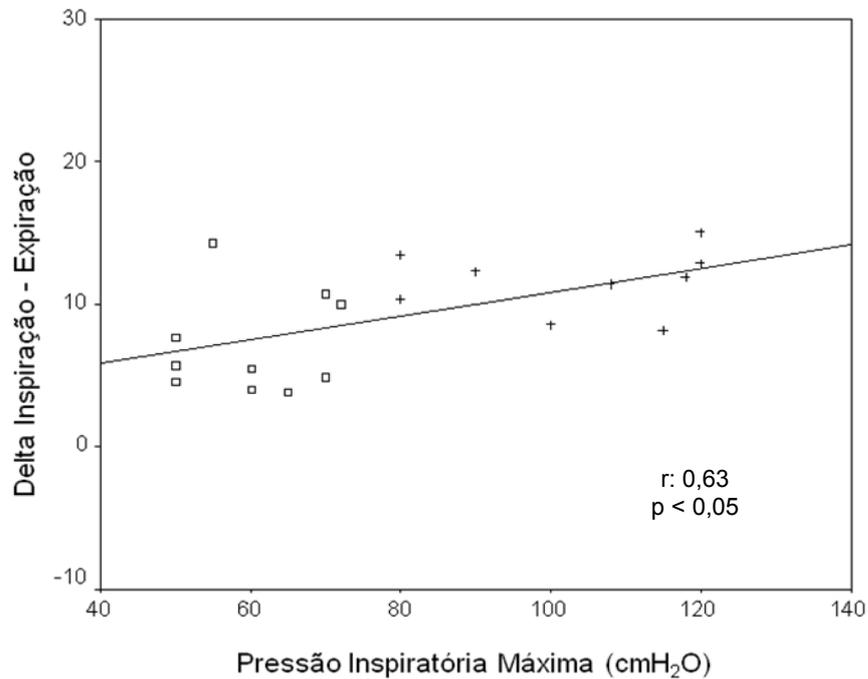


Figura 5. Correlação de Pearson entre pressão inspiratória máxima e ΔIE .

Discussão

Os principais achados do estudo foram: 1) Pacientes com DPOC apresentaram evidências de prejuízo da modulação autonômica da FC em repouso e durante a M-ASR; 2) A relação entre PIMax e VFC durante a M-ASR indica que a fraqueza muscular inspiratória observada está relacionada ao prejuízo do controle autonômico da FC desses pacientes.

VFC em repouso. Muitas doenças crônicas têm provocado prejuízos no balanço simpato-vagal do controle da FC, com predominância da atividade simpática. Em paciente com DPOC, a coexistência da limitação ao fluxo aéreo e diminuição do recuo elástico resulta em modificações do padrão respiratório e dos volumes e capacidades pulmonares. Neste sentido, ajustes evocados pela interação entre os

receptores periféricos e centrais e dos centros cardiorrespiratórios, especialmente os relacionados ao controle autômico, ocorrem para garantir a homeostasia³³.

Em nosso estudo, os pacientes com DPOC apresentaram reduzida atividade simpática quando comparado ao controle. Alguns autores³⁴⁻³⁶ têm mostrado que esses pacientes apresentam redução da VFC com predominância da atividade parassimpática em comparação a indivíduos saudáveis. Isto tem sido atribuído a acentuada atividade vagal no controle autonômico da FC e ao reflexo da hiperatividade vagal nas vias aéreas. Por outro lado, Steward *et al.*³⁷ e Chen *et al.*³⁸ mostraram aumento significativo da atividade simpática em pacientes com DPOC, justificada por um aumento do quimio-reflexo simpático. Considerando que esses pacientes apresentam hipoxemia tecidual crônica e assim podem modificar o controle autonômico por meio dos impulsos aferentes de receptores periféricos e centrais^{7,39}. Ainda especulamos que o prejuízo no balanço simpato-vagal pode estar relacionado com o estresse inflamatório e as disfunções dos músculos respiratórios e periféricos apresentadas por esses pacientes.

VFC durante a M-ASR. Durante a M-ASR, observamos que os pacientes com DPOC apresentaram redução da resposta parassimpática quando comparado aos controles. Isto está de acordo com os achados de outros autores^{40,41}. A ASR é modulada pela interação cardiorrespiratória. Neste contexto, modificações da frequência respiratória e do volume corrente podem determinar mudanças no controle autonômico da FC²⁰. A frequência respiratória foi controlada durante a manobra. Assim, acreditamos que os menores valores durante a M-ASR possam ser atribuídos a diminuição do volume corrente. Alteração da complacência pulmonar pode ser o mecanismo primário para tal fenômeno. Como resultado da

hiperinsuflação, o volume residual pode estar aumentado provocando redução na variação do volume corrente. Assim, embora durante a M-ASR os voluntários tenham sido instruídos a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, o volume corrente mobilizado pode ter sido mínimo devido ao aumento do volume residual.

Fraqueza muscular respiratória e sua relação com o controle autonômico da frequência cardíaca. A correlação entre PIMax e o índice da ASR durante a M-ASR indica que a fraqueza muscular inspiratória provocou redução no tônus vagal sobre o controle autonômico da FC. Neste sentido, as alterações dos parâmetros respiratórios podem profundamente influenciar na magnitude e comportamento da VFC: respirações lentas e profundas poderiam levar a uma maior magnitude da M-ASR, porém, respirações mais rápidas e superficiais podem contribuir para a queda na magnitude da M-ASR^{20, 23}. Assumindo que a fraqueza muscular inspiratória leva a respirações superficiais e considerando que as incursões normais possam estar limitadas por possíveis alterações morfo-funcionais do diafragma, os ergoceptores podem ser ativados precocemente e, em consequência, provocar resposta central rápida do controle autonômico da FC.

Ponikowski *et al.*⁴² mostraram que a força muscular respiratória pode alterar a VFC e a magnitude da M-ASR em pacientes com DPOC que apresentaram fraqueza. Neste sentido, este método de avaliação pode ser um importante marcador que reflete as alterações do controle autonômico da FC mediada por respostas ergoreflexas, embora o preciso mecanismo permaneça desconhecido.

Em conclusão, os pacientes com DPOC apresentaram desbalanço simpato-vagal em repouso e durante a M-ASR. Essas alterações podem ter sido

influenciadas pela fraqueza muscular inspiratória. Diante do exposto, tais informações reforçam a importância da inserção do treinamento muscular respiratório em programas de reabilitação para pacientes com fraqueza muscular inspiratória.

Limitações. O presente estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente, em relação aos pacientes envolvidos no estudo. Seria ideal grupos com maior número de participantes, mas devido aos rígidos critérios de exclusão, nossa amostra foi limitada. Adicionalmente, consideramos que a realização de um exame de ecocardiografia entre os pacientes com DPOC seria importante para a exclusão da coexistência de *cor-pulmonale* ou insuficiência cardíaca direita, bem como a gasometria arterial para caracterizar os pacientes com DPOC hipoxêmicos ou hipercapnêicos. Da mesma forma, a mensuração e controle do volume corrente durante a respiração controlada, a qual não foi realizada neste estudo, poderiam contribuir para a consolidação e interpretação dos resultados encontrados no presente estudo. Por fim, a avaliação da função pulmonar completa (volumes estáticos), seria de especial relevância na avaliação dos pacientes, no entanto, tais mensurações envolvem equipamentos de alto custo.

Implicações clínicas

O desfecho desse estudo contribui para um melhor entendimento dos desajustes da modulação autônoma da FC e possibilita a especulação de estratégias complementares, como o treinamento muscular respiratório, dentro de um programa de reabilitação de pacientes com DPOC que apresentem fraqueza muscular inspiratória. Tais resultados, adicionados aos estudos existentes, mostram

que o treinamento muscular respiratório por promover melhora da força muscular respiratória^{43,44}, parece favorecer também a melhora do controle autonômico da FC⁴⁵.

3. ESTUDO II

DEEP BREATHING HEART RATE VARIABILITY IS ABLE TO REFLECT THE RESPIRATORY MUSCLE WEAKNESS IN CHRONIC HEART FAILURE

Introdução

A disfunção muscular periférica e respiratória tem sido considerada um parâmetro de avaliação associada às comorbidades, refletindo o impacto sistêmico da ICC⁴⁶. A pressão inspiratória máxima gerada pela musculatura inspiratória é um parâmetro de força que frequentemente está diminuída na ICC⁴⁷ e é um fator determinante independente de sobrevida nessa população⁴⁸. A baixa perfusão^{7,9}, efeito de medicações, depleção do estado nutricional e a inflamação sistêmica compõem o cenário de fatores que justificam a fraqueza muscular inspiratória. Tradicionalmente, outro crítico fator pode acarretar em prejuízo na função muscular respiratória: os pacientes com ICC apresentam alterações da mecânica ventilatória com episódios de dispnéia em resposta a combinação da significativa redução da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas em repouso, que pode se tornar crítico durante o exercício físico¹¹. Alteração do comprimento-tensão da musculatura respiratória de pacientes com ICC é capaz de aumentar a atividade simpática por meio de ajustes gerados a partir dos centros cardiovasculares no bulbo, em consequência das respostas ergoreflexas do diafragma²². Neste contexto, a avaliação do controle autonômico da FC por meio dos índices de VFC obtidos durante a M-ASR pode ser uma importante estratégia de verificação da integridade da atividade vagal sobre o nodo sinusal²².

Sabe-se que há um sincronismo fisiológico entre os ciclos respiratórios e os batimentos cardíacos^{20,21}. Durante a respiração, existe uma relação entre a fase inspiratória e o aumento da FC – causada pela retirada vagal – e entre a expiração com a redução da FC, modulada pela retomada da atividade vagal sobre o nodo sinusal²¹. A fraqueza muscular inspiratória de pacientes com ICC pode provocar repercussões ainda significativas na dinâmica cardiovascular durante os ciclos

respiratórios. Estudos prévios demonstraram que as variações da frequência respiratória e do volume corrente modulam a magnitude da ASR – marcador da atividade vagal^{49,50}. No entanto, não está claro se a força muscular inspiratória pode também alterar a magnitude da ASR em pacientes com ICC com fraqueza desses músculos. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da força muscular inspiratória sobre a magnitude da ASR. Nós hipotetizamos que a fraqueza muscular inspiratória influencia negativamente sobre a VFC durante a M-ASR em pacientes com ICC.

Material e métodos

Casuística. Estudo transversal onde foram selecionados 10 homens com diagnóstico clínico de ICC; e 9 homens saudáveis sedentários. Os pacientes com ICC deveriam apresentar as seguintes características: história prévia de insuficiência cardíaca estável provocada por disfunção ventricular sistólica esquerda documentada nos últimos 6 meses (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45%); estabilidade clínica nos últimos 3 meses e sem história de eventos anginosos ou coexistência de doença pulmonar. Finalmente, deveriam apresentar força muscular inspiratória máxima ≤ 70 cmH₂O. Foram excluídos os pacientes com evidências clínicas e/ou funcionais de doença pulmonar crônica (VEF₁/CVF < 70%), asma induzida pelo exercício, angina ou arritmias significativas e infarto do miocárdio nos últimos 6 meses. Adicionalmente foram excluídos do estudo pacientes que estavam participando de programa de reabilitação cardiopulmonar no ano anterior ao estudo. Os participantes do grupo controle não poderiam apresentar doenças pulmonares, cardiovasculares, imunes e/ou metabólicas. Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica e a provas de função pulmonar; avaliação da capacidade

funcional de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA)⁵¹; exames bioquímicos, eletrocardiografia e teste de exercício físico sintoma-limitado. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer n°. 238/06)

Procedimento experimental

Inicialmente os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os pesquisadores envolvidos. Antes de iniciar os testes, os voluntários foram avaliados e examinados para certificar se as orientações dadas forma rigorosamente seguidas. Ainda, foi verificada a pressão arterial diastólica e sistólica, realizada ausculta pulmonar e checada a SpO₂.

Função Pulmonar. A espirometria foi realizada usando o espirômetro *Vitalograph*® (*Hand-Held 2021 instrument. Ennis, Ireland*). A prova de CVF foi realizada para determinação do VEF₁ e da relação VEF₁/CVF. Os valores de referências utilizados foram os de Knudson e colaboradores²⁶ e foram expressos em condições BTPS (*Body Temperature Pressure Standard*) e os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela *American Thoracic Society*²⁷.

Pressões Inspiratórias Máximas. A PIMax foi obtida a partir do volume residual. Os participantes estavam sentados, usando um clips nasal e um bucal que estava conectado a um manovacômetro analógico com intervalo operacional de ± 300 cmH₂O (GERAR, São Paulo, SP, Brasil). Os voluntários foram orientados a sustentar

o esforço inspiratório por pelo menos um segundo. O melhor dos três valores consecutivos foi considerado como sendo a PIMax após manobras sucessivas terem sido realizadas, com variações não superiores a 10% entre elas. Finalmente, o percentual do predito foi calculado para todos os sujeitos²⁸.

Variabilidade da FC. Inicialmente, os voluntários foram mantidos em repouso na posição supina por aproximadamente 10 minutos com objetivo de atingir os valores basais de FC. Na sequência, o sinal eletrocardiográfico (ECG) e da FC instantânea foi obtida em repouso na posição supina por 15 minutos. Ainda, a FC e os intervalos R-R foram coletados durante a manobra de acentuação da ASR (M-ASR) na posição supina na seguinte ordem: (1) um minuto no repouso em respiração espontânea; (2) quatro minutos realizando a M-ASR; e (3) um minuto novamente em repouso com respiração espontânea. Durante a M-ASR, os voluntários foram instruídos a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, variando o volume pulmonar da capacidade pulmonar total (máxima inspiração) até o volume residual (máxima expiração). Cada ciclo respiratório foi realizado em 10 segundos, isto é, 5 segundos em inspiração e 5 segundos em expiração que corresponde a uma frequência respiratória de 6 ciclos/minuto onde espera-se obter a máxima ASR de acordo com Hayano *et al.*²⁹. Os pacientes também foram orientados a controlar sua frequência respiratória pelo tempo em um relógio de ponteiros; concomitante o experimentador, por meio da tela de captação do ECG no monitor do computador, dava *feedback* positivo se os ciclos correspondiam ao previamente estabelecido. Ao término da manobra o paciente foi instruído a respirar espontaneamente, ficando em repouso, sem conversar ou sem fazer qualquer movimento por um período de 1 min. Por fim, a coleta foi realizada durante 15 min em repouso na posição sentada.

Durante todos os procedimentos experimentais os participantes foram monitorizados na derivação MC5. O sinal do ECG foi obtido a partir do monitor cardíaco de 1 canal (TC 500, Ecafix, São Paulo, SP, Brasil) e processado por meio de um conversor analógico digital Lab. PC+ (National Instruments, Co., Austin, TX, EUA), que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador (Pentium III). A FC foi obtida e calculada a partir dos intervalos entre as ondas R do ECG que foram registrados com uma frequência de amostragem de 500Hz e armazenados por um software específico³⁰.

Análise dos dados

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência por meio de uma rotina específica desenvolvida no aplicativo *MatLab* (versão 6.1.450 *Release* 12,1). A seleção do trecho de análise das condições de repouso supina e sentada foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no período de 15 min, onde selecionava-se o período com maior estabilidade do sinal e que apresentasse uma frequência de amostragem de no mínimo 256 pontos conforme preconizada pelo *Task Force*¹³.

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (ms) – correspondente a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um ; e SDNN (ms) – desvio-padrão de todos os iR-R. Já a análise no domínio da frequência consistiu da aplicação da transformada rápida de Fourier aos iR-R da série temporal. Por meio da aplicação deste modelo foram identificadas a densidade espectral total (DET) e suas três bandas de frequência: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF)¹³.

Em nosso estudo utilizamos as duas bandas de frequência que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal sobre o controle da FC, ou seja, a banda de BF, que corresponde a faixa de 0,04 a 0,15 Hz, atribuída predominantemente a ação simpática e uma menor participação parassimpática e da banda de AF, que corresponde a faixa de 0,15 a 0,4 Hz, atribuída à atividade vagal³¹.

Estes componentes foram determinados em valores absolutos (ms^2) e normalizados (un) – obtidos pela divisão do componente espectral em questão pela DET, subtraída do componente de MBF e multiplicada por 100. Adicionalmente, os componentes foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência, ou seja, razão BF/AF, refletindo o balanço simpato-vagal.

As análises no domínio do tempo e da frequência também foram realizadas nos iR-R adquiridos durante a realização da M-ASR. Adicionalmente, a partir da análise espectral foi possível confirmar se todos os participantes mantiveram a frequência respiratória entre 5 e 6 ciclos por minuto o que corresponde a um pico de densidade espectral em frequências entre 0,08 e 0,1 Hz. Há de ser enfatizado que, embora as análises no domínio da frequência tenham sido realizadas por meio da transformada rápida de Fourier, nos gráficos, a densidade espectral de potência foi obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker*, que possibilita uma apresentação mais alisada dos dados. Em seguida, por meio de outra rotina específica, também desenvolvida no aplicativo *MatLab*, foram calculados os seguintes índices da FC e dos iR-R obtidos a partir da M-ASR³²: 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 ($\Delta I E$) – diferença entre a média dos

maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR.

Análise Estatística

Neste estudo foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que, os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intergrupos (ICC vs. Controle) foi utilizado o teste t-student não pareado. Para a observação do relacionamento das variáveis foi realizado o teste de correlação de *Pearson*. As análises foram realizadas no *software SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Todos os dados foram apresentados em média e desvio-padrão.

Resultados

Característica da população. Inicialmente, 30 pacientes com ICC e 26 voluntários saudáveis foram recrutados, mas apenas 10 fizeram parte do grupo dos pacientes e 9 do controle. Os demais foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. A tabela 3 apresenta as características dos sujeitos. Não houve diferença com relação à idade, estatura, massa corporal e IMC entre os grupos e ambos apresentaram função pulmonar preservada. Como esperado, a PIMax estava significativamente reduzida no grupo ICC em comparação ao grupo controle ($p < 0,001$). Os pacientes com ICC foram classificados entre I e III da NYHA⁵¹.

Controle autônômico da FC durante M-ASR

A tabela 4 mostra as análises de VFC realizadas no domínio do tempo e da frequência durante a M-ASR. O grupo ICC revelou valores significativamente menores da razão E/I e do ΔIE quando comparado ao controle ($p < 0,05$). Adicionalmente, valores significativamente menores do RMSSD, SDNN e BF e AF (valores absolutos) foram observados nos pacientes. A figura 6 mostra a potência espectral de um paciente representativo do grupo ICC e um do controle. Nota-se que no paciente observou-se menor componente espectral que no indivíduo saudável.

Tabela 3. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos grupos estudados.

	ICC (n = 10)	Controle (n = 9)
Demográfica/antropométrica		
Idade (anos)	62 ± 7	64 ± 5
Estatura (m)	1,68 ± 0,06	1,71 ± 0,05
Massa Corporal (kg)	69 ± 8,5	75 ± 6,3
IMC (kg/m ²)	25 ± 3,1	25 ± 1,2
Ecocardiografia		
FE (%)	40 ± 5	---
Etiologia da ICC		
Isquêmica	4	---
Não Isquêmica	6	---
Classificação da NYHA		
I	2	---
II	4	---
III	4	---
Função Pulmonar		
VEF ₁ (% predito)	80 ± 9	91 ± 20
CVF (% predito)	96 ± 13	102 ± 15
VEF ₁ /CVF	82 ± 11	101 ± 7
Características Clínicas		
PIMax (cmH ₂ O)	62 ± 8	103 ± 15 [†]
PIMax (% predict)	61 ± 8	99 ± 17 [†]
SpO ₂ (%)	96 ± 2	96 ± 1
FR (rpm)	14 ± 4	12 ± 3
Medicações		
Diuréticos	3	---
Digitálicos	5	---
β – bloqueadores	10	---
ECA- inibidor	6	---

Valores em média ± DP. ICC: insuficiência cardíaca crônica; IMC: índice de massa corporal; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEF₁: volume expiratório forçado no 1 s; VEF₁/CFV: relação volume expiratório forçado no 1 s e capacidade vital forçada; PIMax: pressão inspiratória máxima; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; FR: frequência respiratória em respirações por minuto. [†]p<0,05; ICC vs Controle; (Teste *t-student* não pareado com p<0,05).

Tabela 4. Variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória dos grupos estudados.

Variáveis	ICC (n = 10)	Controle (n = 9)
Domínio do tempo		
Razão E/I	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1 [†]
ΔIE (bpm)	4,9 ± 1,6	12,7 ± 4,2 [†]
RMSSD (ms)	17,6 ± 4,1	43,5 ± 27,9 [†]
SDNN (ms)	28,2 ± 10,1	63,8 ± 29,1 [†]
Domínio da Frequência		
BFab (ms ²)	463,2 ± 403,4	3551,2 ± 3581,2 [†]
AFab (ms ²)	65,3 ± 37,4	626,8 ± 906,8 [†]
BFun	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1
AFun	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1
BF/AF	9,2 ± 11,1	11,3 ± 7,5

Valores em média ± DP. ICC: insuficiência cardíaca crônica; Razão E/I: razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; ΔIE: diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; BF: baixa frequência em valores absolutos (ab) e normalizados (un); AF: alta frequência em valores absolutos (ab) e normalizados (un) * p<0,05: ICC vs Controle; (Teste *t-student* não pareado com p<0,05).

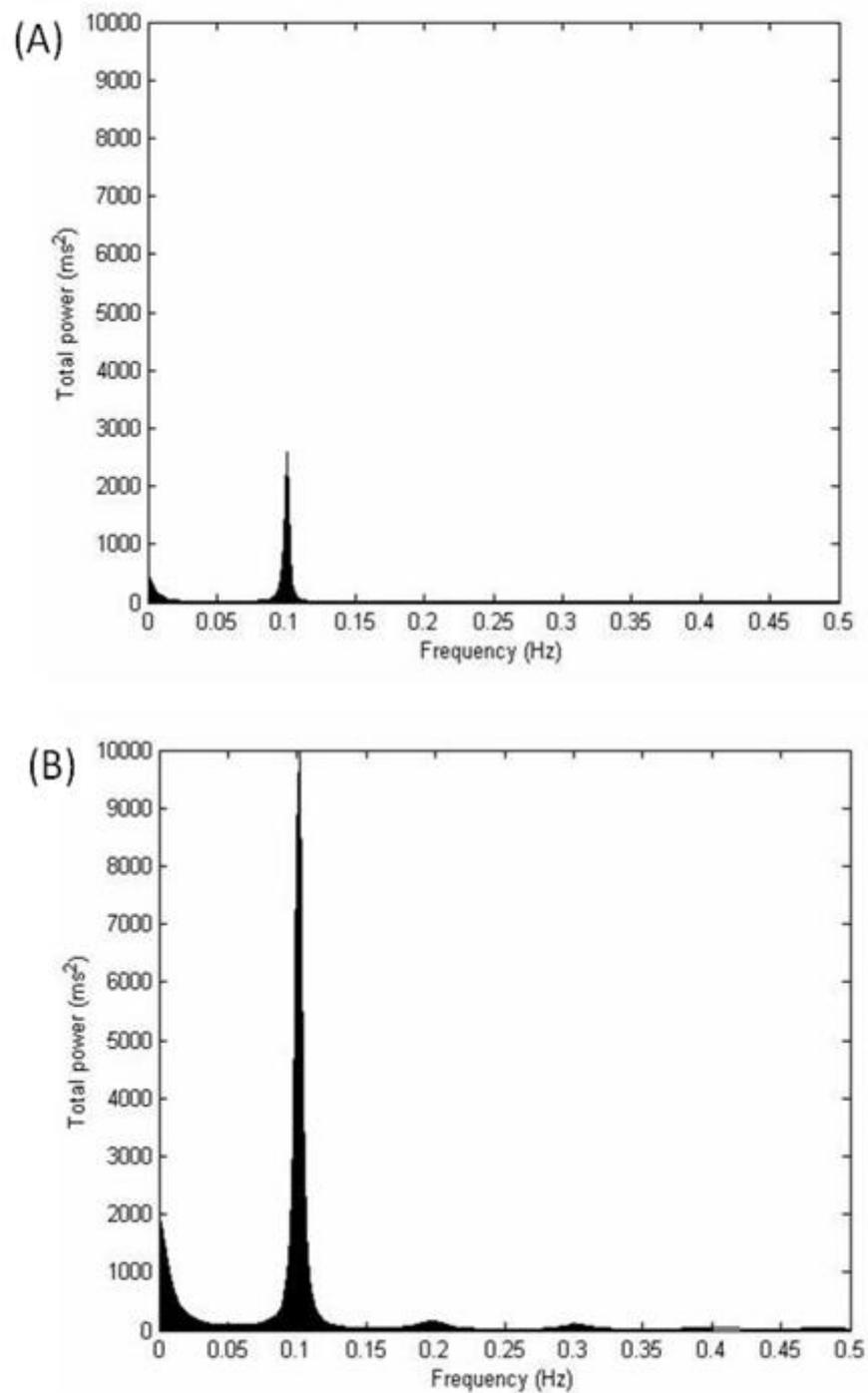


Figura 6. Ilustração da densidade espectral de potência (ms^2) obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker* durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória de três voluntários estudados. (A) paciente com insuficiência cardíaca crônica; e (B) indivíduo saudável.

Correlações entre PIMax e controle autonômico da FC

Correlações significativas de moderada a forte foram observadas entre PIMax em valores absolutos e em percentual do predito dos índices de VFC obtido no repouso. Adicionalmente, resultados similares foram encontrados durante a M-ASR (tabela 5). A figura 7 mostra as correlações entre PIMax e os índices de VFC e da ASR ($p < 0,05$).

Tabela 5. Correlações de Person entre pressão inspiratória máxima (absoluto e % do predito) e variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória.

	PIMax (cmH ₂ O)		PIMax (% predito)	
	r	p	R	p
Em repouso				
RMSSD (ms)	0,75	0,0002	0,73	0,0004
SDNN (ms)	0,71	0,0006	0,71	0,0006
BFab (ms ²)	0,63	0,0041	0,70	0,0008
AFab (ms ²)	0,69	0,0011	0,66	0,0021
M-ASR				
Razão E/I	0,83	< 0,0001	0,83	< 0,0001
Δ IE (bpm)	0,79	< 0,0001	0,78	< 0,0001
RMSSD (ms)	0,77	0,0001	0,80	< 0,0001
SDNN (ms)	0,77	0,0001	0,77	0,0001
BFab (ms ²)	0,77	0,0001	0,80	< 0,0001
AFab (ms ²)	0,70	0,0007	0,74	0,0003

Correlação de Pearson. PIMax: pressão inspiratória máxima; Razão E/I: razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; Δ IE: diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; BF: baixa frequência em valores absolutos (ab); e AF: alta frequência em valores absolutos (ab) ($p < 0,05$).

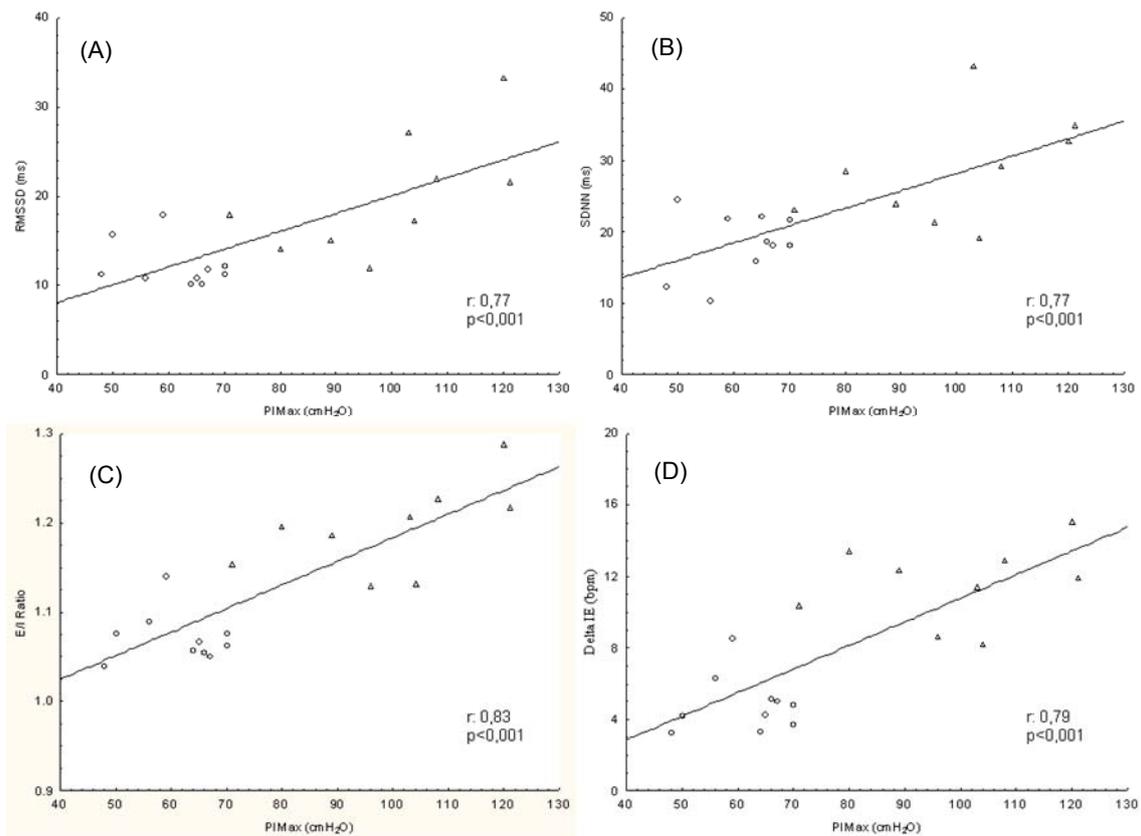


Figura 7. Correlações de Person entre pressão inspiratória máxima (valores absoluto) e os índices de variabilidade da frequência cardíaca e de arritmia sinusal respiratória obtidos durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. (A) PIMax e RMSSD; (B) PIMax e SDNN; (C) PIMax e razão E/I; (D) PIMax e Δ IE. PIMax: pressão inspiratória máxima; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; BF: baixa frequência em valores absolutos; Razão E/I: razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; Δ IE: diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR.

Discussão

Os principais achados do presente estudo foram: 1) pacientes com ICC apresentam evidências de prejuízo da modulação autônoma da FC em repouso e durante a M-ASR; 2) As correlações entre PIMax e os índices de VFC em repouso e durante a M-ASR, bem como os índices da ASR indicam que a fraqueza muscular

inspiratória de pacientes com ICC pode estar associada a redução do controle autonômico da FC.

Controle autonômico da FC em repouso. Muitas doenças crônicas provocam desbalanço simpato-vagal sobre o nodo sinusal, com predominância simpática. Em pacientes com ICC, há uma severa limitação da função cardíaca no transporte de nutrientes e subprodutos metabólicos. Na tentativa de resgatar o balanço entre oferta e demanda informações geradas por receptores mecânicos, químicos e de pressão são integradas no centro cardiovascular para manter adequado débito cardíaco. A hiperatividade simpática e a redução da atividade vagal provocam aumento da FC e da vasoconstrição periférica e conseqüente redistribuição do fluxo⁵². Em concordância com nosso estudo, Van Borne *et al.*⁵³, Ponikowski *et al.*⁵⁴, Mortara *et al.*⁵⁵ e, Smilde *et al.*⁵⁶ por meio da análise espectral, observaram a existência do desequilíbrio simpato-vagal no controle da FC sem hiperatividade simpática. Por outro lado, Tulppo *et al.*⁵⁷, Musialik-Lydka *et al.*⁵⁸ e Rosen *et al.*⁵⁹ sugerem a existência de predominância simpática sobre o nodo sinusal em função de uma maior resposta quimiorreflexa provocada pela hipoxemia periférica crônica apresentadas pelos pacientes^{7,60}. No presente estudo especulamos que além das modificações provocadas pela oferta limitada de oxigênio, a disfunção muscular respiratória parece contribuir para as modificações do controle autonômico.

Controle autonômico da FC durante M-ASR. Os índices da FC e dos IR-R obtidos durante a M-ASR trouxeram informações importantes sobre a atividade vagal no nodo sinusal dos pacientes com ICC. Observamos que esses pacientes apresentaram reduzida atividade parassimpática quando comparados ao controle.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com os apresentados em estudos prévios⁶¹. A ASR é modulada pela interação do sistema cardiorrespiratório, assim, alterações da frequência respiratória e do volume corrente podem modificar seu comportamento²⁰. Como a frequência respiratória foi controlada durante o experimento, acreditamos que os menores valores dos índices da M-ASR possa ser atribuído a redução do volume corrente. As modificações da complacência pulmonar também podem ser o mecanismo primário para este fenômeno onde: (i) a congestão pulmonar, mesmo que mínima possa estar presente restringindo o padrão ventilatório; e (ii) o aumento do volume residual possa levar a menores volumes correntes.

Fraqueza muscular inspiratória e sua relação com o controle autonômico da FC. As correlações existentes entre PIMax e os índices da M-ASR e PIMax com os índices de VFC indicam que os sujeitos com maior fraqueza inspiratória exibem uma pronunciada redução da atividade vagal sobre o nodo sinusal. Neste sentido, as modificações do padrão ventilatório podem influenciar profundamente na magnitude e comportamento da VFC: respirações profundas e lentas podem amplificar a magnitude da M-ASR. Por outro lado, respirações rápidas e superficiais podem contribuir para menores amplitudes da M-ASR²⁰. Assumindo que a fraqueza muscular inspiratória leva a respirações superficiais e considerando que as incursões normais possam estar limitadas pelas modificações morfo-funcionais do diafragma provocadas pela baixa oferta de O₂ e por diminuição da complacência, os ergoceptores podem ser ativados precocemente e conseqüentemente determinar respostas rápidas do controle autonômico cardíaco. Neste contexto, a fraqueza muscular respiratória em pacientes com ICC pode provocar hiperatividade

ergoreflexa associadas com aumento da atividade simpática e redução da atividade vagal⁶¹. Estudos recentes têm demonstrado que a força muscular inspiratória pode alterar a VFC e a M-ASR em pacientes com ICC que apresentam fraqueza⁶². Neste sentido, esse método de avaliação pode ser um importante marcador que reflete as alterações do controle autonômico da FC mediada pelos ergoceptores centrais e periféricos e os centros cardiorrespiratórios, embora o preciso mecanismo não seja claro.

Limitações. O presente estudo apresentou algumas limitações. A mensuração e controle do volume corrente durante a respiração controlada, a qual não foi realizada neste estudo, poderiam contribuir para a consolidação e interpretação dos resultados encontrados no presente estudo. Por fim, a avaliação da função pulmonar completa (volumes estáticos), seria de especial relevância na avaliação dos pacientes, no entanto, tais mensurações envolvem equipamentos de alto custo.

Conclusões e Implicações Clínicas

Os pacientes com ICC apresentaram prejuízo do balanço simpato-vagal em repouso. Essas alterações podem ter sido influenciadas pela fraqueza muscular inspiratória. Diante do exposto, tais informações reforçam a importância da inserção do treinamento muscular respiratório em programas de reabilitação para pacientes com fraqueza muscular respiratória. Assim, o desfecho desse estudo contribui para um melhor entendimento dos desajustes da modulação autônoma da FC e possibilita a especulação de estratégias complementares, como o treinamento muscular respiratório, dentro de um programa de reabilitação de pacientes com ICC que apresentam fraqueza. Sabe-se que o treinamento muscular respiratório

promove melhora da força muscular respiratória e, conseqüentemente, favorece o controle autonômico da FC⁶³.

4. ESTUDO III

COMPORTAMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA DETERMINAÇÃO DO LIMAR DE ANAEROBIOSE EM HOMENS SAUDÁVEIS: ANÁLISE COMPARATIVA COM O TESTE CARDIOPULMONAR E A ESPECTROSCOPIA POR RAIOS QUASI-INFRAVERMELHOS.

Introdução

A integração dos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular constitui um complexo e sofisticado mecanismo de geração de energia durante o exercício físico. Para avaliação da integração cardiopulmonar durante o exercício físico, o limiar de anaerobiose (LA ou LA1) tem sido importante índice de performance aeróbia⁶⁴. Adicionalmente o limiar de compensação respiratória (LCR ou LA2) tem sido útil na determinação da *performance* em intensidades *near-máximas*⁶⁴.

A análise das respostas ventilatórias e metabólicas obtidas em testes de esforço incrementais durante um teste cardiopulmonar (TCP) refletem a respiração celular dos músculos periféricos, porém com certo atraso⁶⁵. Este atraso pode ser explicado pelo retardo no circuito dos gases para ocupar todo o volume disponível no seu trajeto músculo-alveolar até serem captados ao nível da boca e, adicionalmente, devido à difusibilidade do oxigênio e do dióxido de carbono.

Recentes estudos têm demonstrado que a identificação da fase transicional metabólica (LA1 e LA2) pode ser verificada pela avaliação dinâmica das concentrações relativas da oxihemoglobina (O₂Hb) e deoxihemoglobina (HHb) por meio da espectroscopia por raios *quasi-infravermelhos*⁶⁶⁻⁷³. Durante testes de exercício incremental, a O₂Hb apresenta dois padrões sequenciais de queda com a intensidade do exercício: deflexão acentuada, que coincide com LA1, e posteriormente uma deflexão mais lenta, relacionada ao LA2^{69,73}. Por outro lado, embora a maioria dos trabalhos tenha avaliado apenas o comportamento da O₂Hb, a HHb parece apresentar os mesmos padrões sequenciais, porém, em ascensão, com comportamento quase que em espelho.

Outra ferramenta que tem sido útil na determinação dos limiares é a resposta da FC. Estudos prévios do laboratório mostraram que a aplicação de modelos matemáticos aplicados aos dados da produção de dióxido de carbono (VCO_2), e raiz quadrada da média (RMS) do sinal eletromiográfico mostraram forte relacionamento com os dados de FC em indivíduos jovens⁷⁴, de meia-idade⁷⁵, hipertensos^{76,77} e com história de infarto antigo do miocárdio⁷⁸. Neste contexto, Pozzi *et al.*⁷⁹, que por meio do modelo matemático heteroscedástico aplicado aos dados de VCO_2 , FC e RMS apresentaram forte relacionamento com a análise visual gráfica dos parâmetros ventilatórios, tidos até os dias de hoje como padrão ouro.

Diante do exposto, nós hipotetizamos que a determinação do LA1 em indivíduos saudáveis, pelas variáveis ventilatórias e metabólicas, pelas curvas da O_2Hb e HHb e pelo comportamento da FC possam revelar similaridades temporais entre os métodos, em conformidade com os eventos fisiológicos interdependentes, possibilitando assim a identificação da capacidade aeróbia por meio de um método mais simples e viável economicamente. Desta forma, o objetivo primário deste estudo foi identificar o LA1 obtido pelo método padrão ouro, método visual da O_2Hb e HHb e comparar com o modelo matemático heteroscedástico aplicado aos dados de VCO_2 , HHb e da FC. Secundariamente, nos objetivamos avaliar o grau de concordância entre os métodos de determinação do LA1.

Material e métodos

Casuística. Foram recrutados 14 indivíduos saudáveis que foram triados partir da avaliação clínica. Os mesmos deveriam apresentar um bom estado de saúde geral; ausência de anormalidades do sistema cardiovascular, respiratório ou músculo-esquelético e de alterações metabólicas; classificação aeróbia fraca segundo a *American Heart Association*; não deveriam ser tabagistas; etilistas; usuários de

drogas que causem dependência química; sem diabetes *melitus*, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica; não usuários de medicações anti-hipertensivas e cardioativas.

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica (história clínica atual e pregressa, antecedentes familiares, hábitos de vida, exames físicos) com o pneumologista; avaliação fisioterapêutica (avaliação postural e provas musculares); avaliação da dispnéia; exames laboratoriais (hemograma completo, triglicérides, colesterol total e frações, urina tipo I, ácido úrico, creatinina e uréia); espirometria; eletrocardiografia (ECG) de 12 derivações; e teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado. Foram excluídos os indivíduos com alterações eletrocardiográficas que impossibilitassem a coleta da VFC, que não aceitaram em participar do estudo e os que não contemplavam os critérios de inclusão listados acima.

Os voluntários foram informados a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido de participação na pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo sob parecer nº 0844/06.

Procedimento experimental. A pesquisa foi realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, no mesmo período do dia (entre 8h e 12h). Os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os experimentadores. Para a véspera e no dia do teste, cada voluntário recebeu orientações para evitar consumo de bebidas estimulantes, não realizar atividade física 24h antes dos testes, realizar

refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas). O TCP foi realizado com protocolo do tipo rampa em cicloergômetro de frenagem eletromagnética (*Corival, Lode BV, Groningen, The Netherlands*) na posição sentada, com flexão de joelhos entre 5 e 10 graus. Inicialmente, os voluntários permaneceram 2 minutos em repouso sentados no cicloergômetro; na sequência, iniciou-se o período de aquecimento por 3 minutos, pedalando em carga livre (cerca de 4 W). Após esta etapa, o protocolo de exercício físico foi iniciado com incrementos de potência em W/min (determinado de acordo com a capacidade funcional relatada pelos voluntários durante a avaliação clínica – 15-25W) e velocidade mantida em 60 rpm até a exaustão física – isto é, impossibilidade de manter a velocidade da pedalada. A distribuição da carga foi controlada pelo sistema de medidas de variáveis ventilatórias e metabólicas (*CardiO₂ System, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA*). Por fim, o período de recuperação pós-teste, consistiu de 3 minutos em potência submáxima, seguidos de 2 minutos de repouso após a interrupção da pedalada. As variáveis ventilatórias e metabólicas, bem como, a FC foram captadas e registradas durante todo o período do teste conforme descrito a seguir. A SpO₂ (Minolta, Stowood Scientific Instruments, Oxford, UK) e o ECG (*CardiO₂ System, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA*) - nas derivações MC5, DII, DIII, aVR, aVL e aVF modificadas e de V1 a V6 - foram monitorizados continuamente durante todo o procedimento experimental e a pressão arterial foi verificada em períodos determinados do protocolo, com cuidados em evitar interferências na coleta das variáveis. Os testes foram conduzidos por uma equipe de pesquisadores composta de fisioterapeutas e médicos, os quais estavam atentos aos sinais e/ou sintomas apresentados pelos voluntários.

Função Pulmonar. Avaliação dos volumes e capacidade pulmonares com medidas da capacidade vital lenta (CVL), CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF foi realizada na *CardiO₂ System (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA)*. Os valores de referência utilizados foram os de Knudson e colaboradores²⁶ e foram expressos em condições BTPS (*Body Temperature Pressure Standard*). A capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_LCO) foi avaliada pela técnica de respiração simples e volumes estáticos por meio da pletismografia de corpo inteiro. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela *American Thoracic Society*²⁷.

Variáveis ventilatórias e metabólicas. As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas por meio de um sistema computadorizado de análise ergoespirométrica (*CardiO₂ System, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MO, USA*) com o programa *Breeze Suíte 6* (Figura 8). O volume corrente foi obtido por meio de um pneumotacômetro de *Pitot* conectado ao sistema *CardiO₂ System* e acoplado a uma máscara facial – selecionada de acordo com o tamanho da face do voluntário, de forma que ficasse devidamente ajustada, evitando escapes de ar. Após o período de colocação da máscara, foram aguardados alguns minutos até que a ventilação dos voluntários se apresentasse estável. O equipamento fornece em tempo real (figura 9) os valores de potência aplicada (W), da velocidade de pedalagem (rpm), além dos valores de respiração a respiração do $\dot{V}O_2$, da $\dot{V}CO_2$, da ventilação pulmonar ($\dot{V}E$), da FC e da SpO₂. Os valores de equivalentes ventilatórios de O₂ ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), equivalentes ventilatórios de $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), razão das trocas respiratórias (RER), pressões parciais ao final da expiração do O₂ (PET_{O₂}), pressões parciais ao final da expiração de CO₂ (PET_{CO₂}), volume corrente (VC) e a frequência respiratória (FR), também foram calculados e armazenados. A potência aplicada no

cicloergômetro durante os protocolos de exercício foi controlada pelo sistema, por meio de uma interface entre este e a bicicleta.

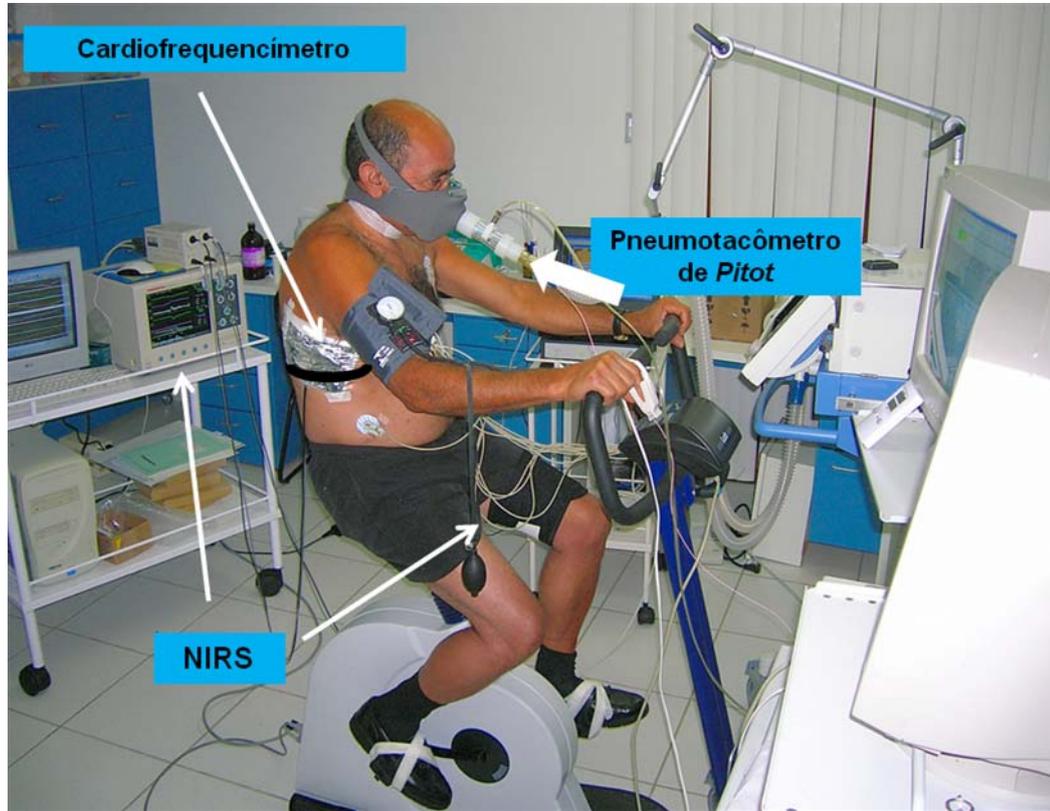


Figura 8. Ilustração do ambiente experimental do teste cardiopulmonar. NIRS: espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos.

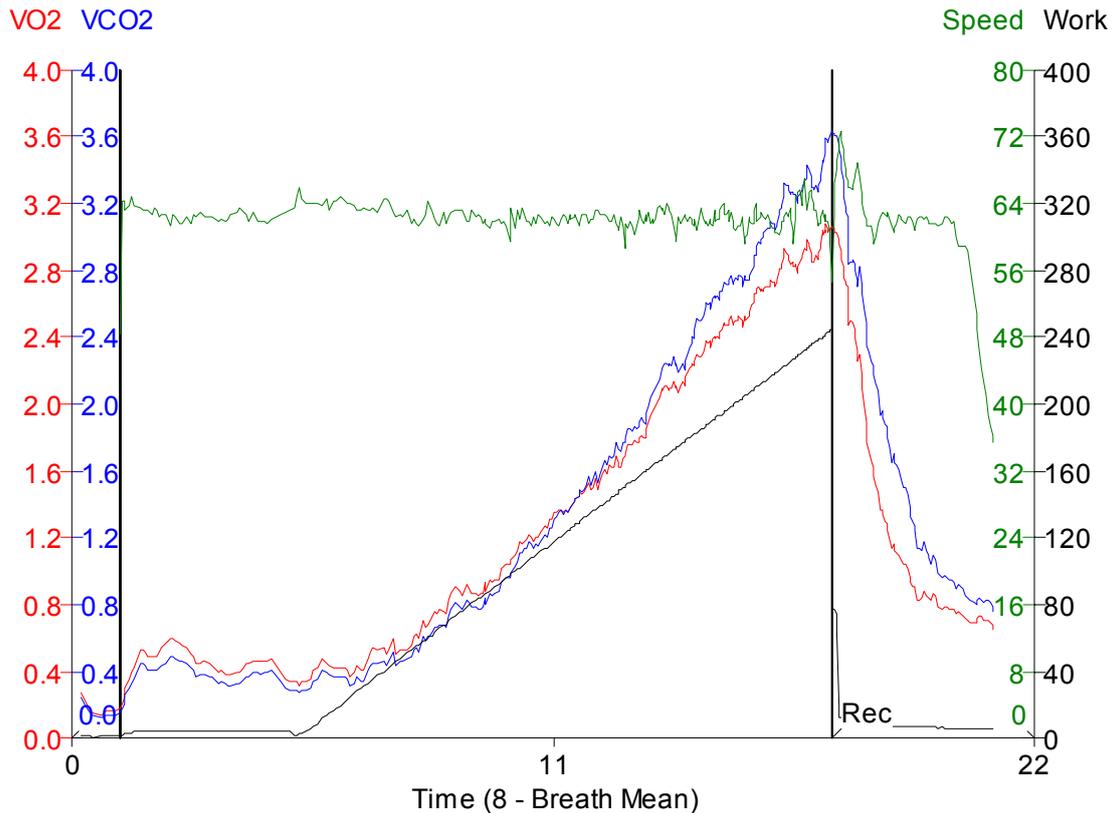


Figura 9. Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas durante o teste cardiopulmonar com protocolo do tipo rampa. Potência (preto); cadência da pedalada (verde); consumo de O_2 (vermelho), produção de CO_2 (azul).

Espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos (NIRS). Esta metodologia foi realizada por meio da NIRS (NIRO 300 – *Hamamatsu Photonics, Japan*) com comprimento de ondas entre 775 e 905 nm e distância de 3 cm entre o gerador e o detector, o que permitiu que a luz penetrasse cerca de 1,5 cm nos tecidos. Em sequência, a detecção da atenuação da luz nos vasos de pequeno calibre possibilita a determinação das concentrações relativas da O_2Hb , HHb e hemoglobina total.

Este sistema computadorizado é composto por dois canais que possibilitaram a colocação dos optodos (que contém o gerador e detector da luz) no ventre muscular do vasto lateral esquerdo – aproximadamente 12-14 cm acima do joelho⁸⁰ (Figura 10). Os optodos foram fixados firmemente, de modo que não ocorressem

movimentos durante o exercício; e protegidos da luz ambiente, evitando sua interferência na coleta dos dados.

Os dados foram registrados e armazenados no sistema a cada segundo e os pontos de transição do protocolo devidamente marcados para a análise adequada dos dados.



Figura 10. Ilustração do posicionamento dos optodos da espectroscopia por raios quasi-infravermelhos.

Frequência Cardíaca e intervalos R-R. A FC e os intervalos R-R (iR-R) foram coletados, batimento a batimento, por meio de um cardiofrequencímetro (Polar® S810i) com frequência de amostragem de 1000 Hz, fixado por um cinto elástico no terço inferior do esterno e com transmissão simultânea para o relógio onde foram armazenados. Posteriormente, por meio de uma interface porta serial de sensor infravermelho, os dados foram transportados e armazenados em microcomputador (Pentium III, 1100MHz) para que fossem analisados. Os pontos de transição do protocolo também foram devidamente marcados para a análise adequada dos dados (Figura 11).

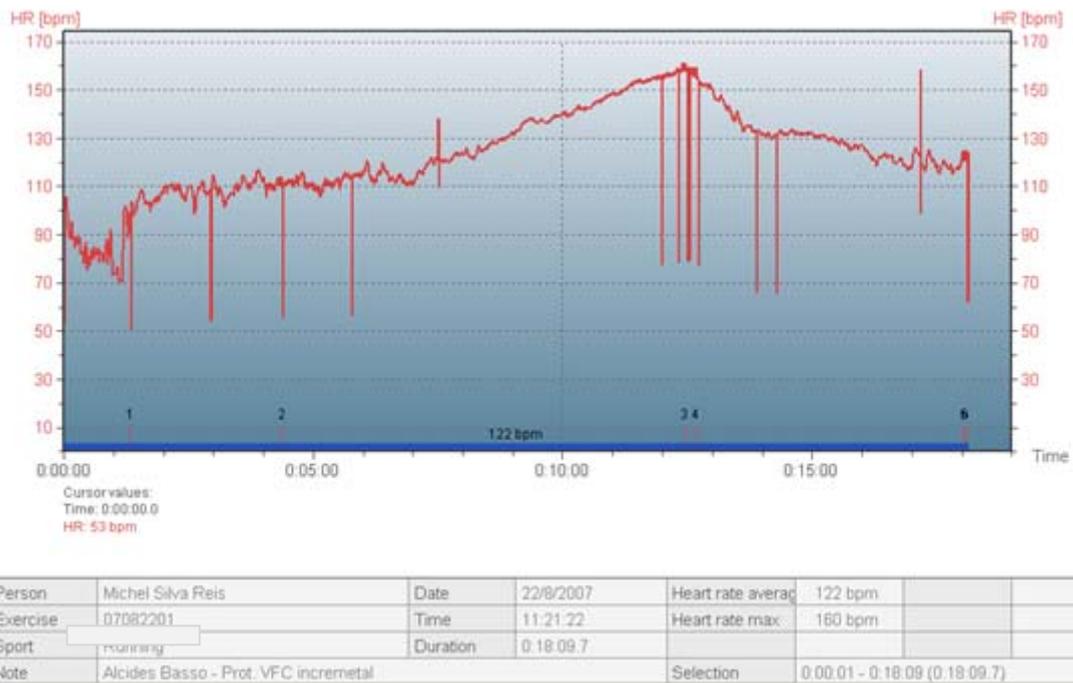


Figura 11. Frequência cardíaca coletada batimento a batimento durante o teste cardiopulmonar com protocolo do tipo rampa. Os números no gráfico sinalizam a transição das fases do experimento. Os ruídos foram eliminados antes do processamento dos dados.

Metodologia de análise

Método visual ventilatório. A análise visual das curvas da correlação $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$, relação $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, e das variáveis $PETO_2$ e $PETCO_2$, foram plotadas em médias móveis a cada 8 ciclos respiratórios. Na sequências, três observadores independentes realizaram a determinação do LA na ocorrência das seguintes situações⁶⁴ (Figura 12):

- *V-slope*: ponto de quebra da linearidade na curva da correlação $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$;
- $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: ponto de mais baixo valor desta relação, certificando-se de que, a partir dele, ocorra aumento sistemático;
- $PETO_2$: ponto de mais baixo valor desta variável, a partir do qual, tem início uma elevação sistemática.

O trecho de análise selecionado foi com base nas respostas das variáveis cardiorrespiratórias, ou seja, do momento onde as mesmas começam a responder ao incremento de potência até o momento de interrupção do exercício. A análise de cada observador foi realizada independentemente, no visor do monitor de 15 polegadas (SyncMaster 550V, Samsung) interfaceado ao sistema MedGraphics. A partir do valor médio do tempo obtido foram verificados os valores de potência, $\dot{V}O_2$ (mL/min), $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min) e FC correspondentes na planilha das variáveis geradas pelo sistema de ergoespirometria, interpolada segundo a segundo.

O controle qualitativo do experimento foi realizado por diversos critérios: velocidade de rotação constante (60 rpm) até a exaustão física; ocorrência de artefatos que pudessem prejudicar a qualidade do teste e a determinação do LA; a presença ou não de estado de equilíbrio na fase de aquecimento; se o início das respostas da FC e das variáveis ventilatórias coincidiu com o incremento de potência; e se as variáveis ventilatórias mostraram comportamento linear no início da rampa. Essa metodologia foi utilizada como padrão ouro nas comparações com os demais métodos de determinação do LA.

Para complementar, foi realizada a determinação do PCR, que serviu de orientação temporal para a seleção do trecho de análise das outras metodologias aqui empregadas (Figura 13). Assim, os observadores consideraram as seguintes ocorrências⁶⁴:

- $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: ponto de início na elevação sistemática dos valores desta relação;
- $PETCO_2$: ponto de mais alto valor desta variável, a partir do qual, tem início uma queda sistemática.

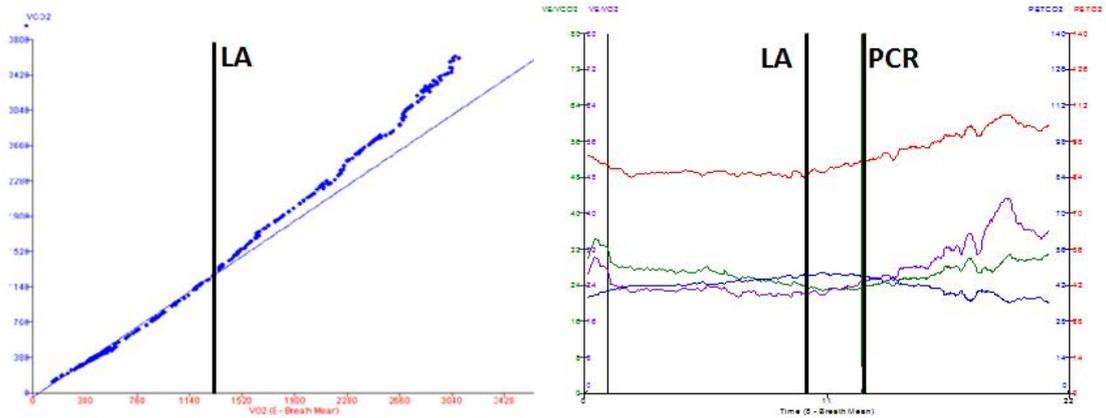


Figura 12. Determinação dos limiares metabólicos pelo método visual gráfico: (A) V-slope; (B) Variáveis $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $PETO_2$ e $PETCO_2$ plotadas em função do tempo utilizadas.

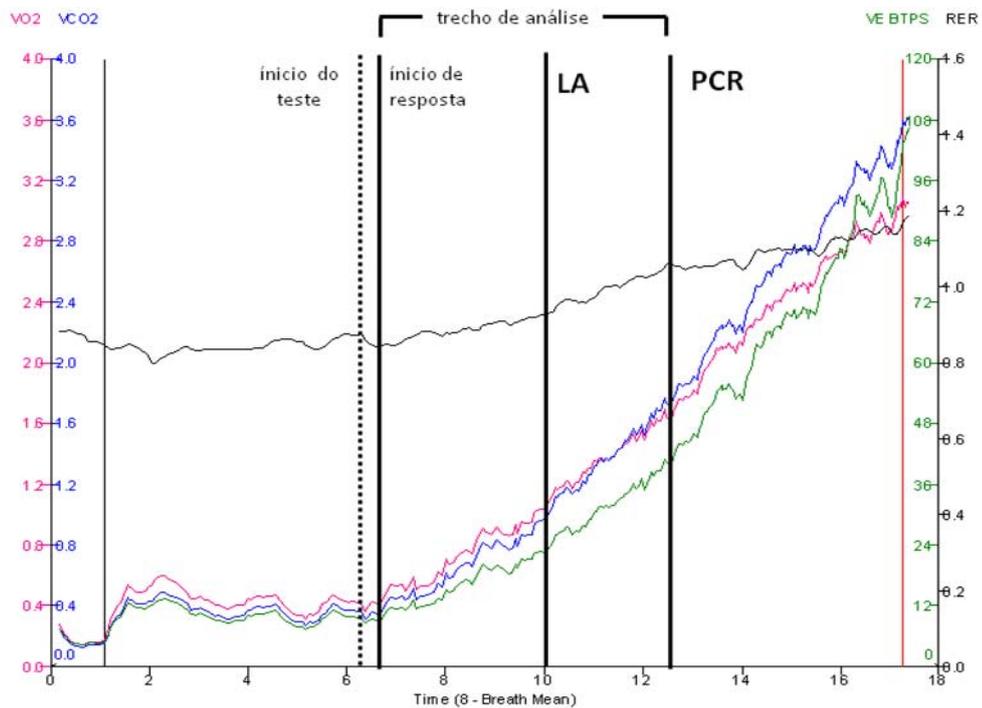


Figura 13. Ilustração da tela de captação dos dados durante o teste cardiopulmonar. Em destaque, o trecho selecionado para de análise, que deveria estar entre o início de resposta das variáveis e o ponto de compensação respiratória.

Método visual das curvas de O₂Hb e HHb (NIRS). A análise visual das curvas da O₂Hb (73) e HHb foi realizada no aplicativo Excel (13.0 for Windows Student Version: For Microsoft Windows XP, 2000) em função do tempo (Figura 14). Três observadores independentes identificaram os seguintes momentos: 1) primeiro ponto de deflexão da O₂Hb e inflexão da HHb, no mesmo trecho temporal de análise determinando no TCP. Cada observador anotou o tempo (s) correspondente ao ponto identificado e posteriormente foi feita uma média das 3 observações. A partir do valor médio do tempo obtido foram verificados os valores de potência $\dot{V}O_2$ (mL/min), $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min) e FC correspondentes na planilha de dados geradas pelo TCP (agora interpolada a cada segundo). A identificação visual na mudança de comportamento destas variáveis foram comparadas ao padrão ouro.

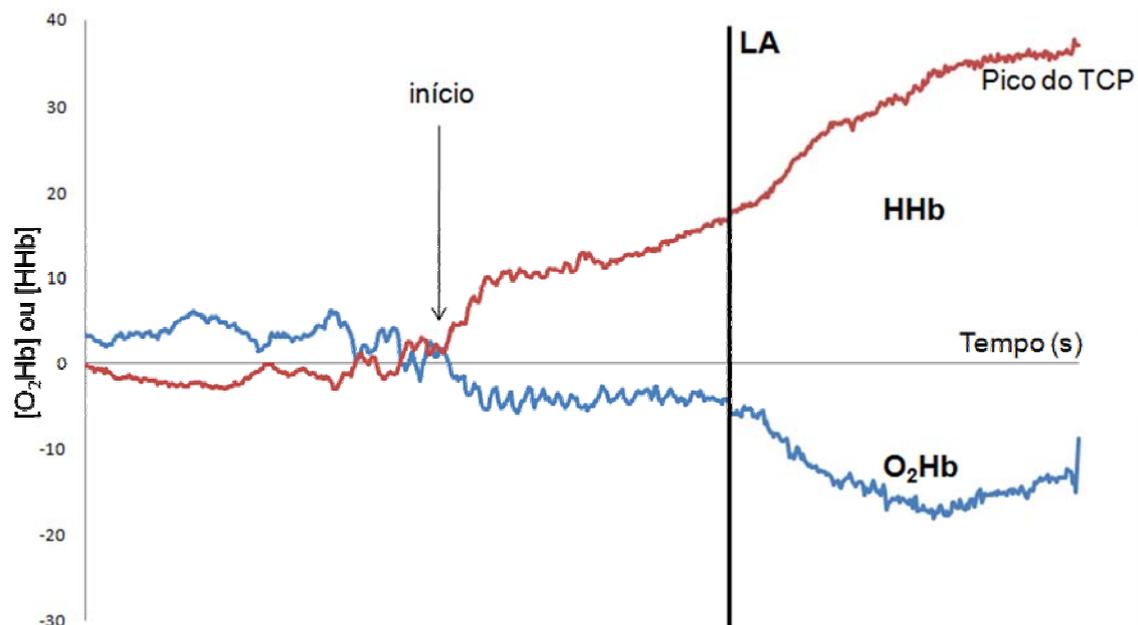


Figura 14. Determinação do limiar de anaerobiose pelo método visual gráfico aplicado as dados da oxihemoglobina e deoxihemoglobina plotadas em função do tempo.

Modelo matemático heteroscedástico (HS) aplicado às respostas da $\dot{V}CO_2$ (HS - $\dot{V}CO_2$), HHb (HS - HHb) e da FC (HS - FC). O modelo heteroscedástico foi aplicado por meio da utilização de um algoritmo matemático desenvolvido no aplicativo “R” (versão 2.1.1 for Windows, *A Linguagem and Environment, Copyrigh* 2005), que determina o ponto de mudança da série de dados de uma dada variável⁷⁹. Esse modelo foi aplicado aos dados de FC (Figura 15), coletados batimento a batimento, aos dados de $\dot{V}CO_2$ respiração a respiração e calculados em médias móveis a cada oito ciclos respiratórios e aos valores de HHb. Todos os dados foram obtidos no mesmo período temporal de análise determinando no método padrão ouro. O modelo em questão determina o ponto de mudança do aumento linear dos dados para um aumento exponencial, desta forma, ele separa dois segmentos da série de dados. Este ponto de mudança do padrão de respostas destas duas variáveis é considerado como o LA. Após a determinação do LA, os dados de potência (W), FC (bpm) e $\dot{V}O_2$ relativo (mL/kg/min) e $\dot{V}O_2$ absoluto (mL/min) no instante do LA foram tabelados e comparados a fim de observar equivalência entre as metodologias.

O modelo de regressão segmentada linear simples heteroscedástico, considerando uma sequência de observações (y_i, x_i), é dado da seguinte forma:

$$y_i = \begin{cases} \alpha_1 + \beta_1 x_i + \varepsilon_{i1}, & \text{se } i = 1, \dots, k \\ \alpha_2 + \beta_2 x_i + \varepsilon_{i2}, & \text{se } i = k + 1, \dots, n \end{cases}$$

onde y_i é a variável dependente, x_i uma variável “fixa” independente, neste caso o tempo. ε_{i1} e ε_{i2} são erros aleatórios da relação, são independentes e normalmente

distribuídos com média zero e variância σ_i^2 . Os coeficientes α_1 , β_1 , α_2 , β_2 são desconhecidos e neste caso, são estimados.

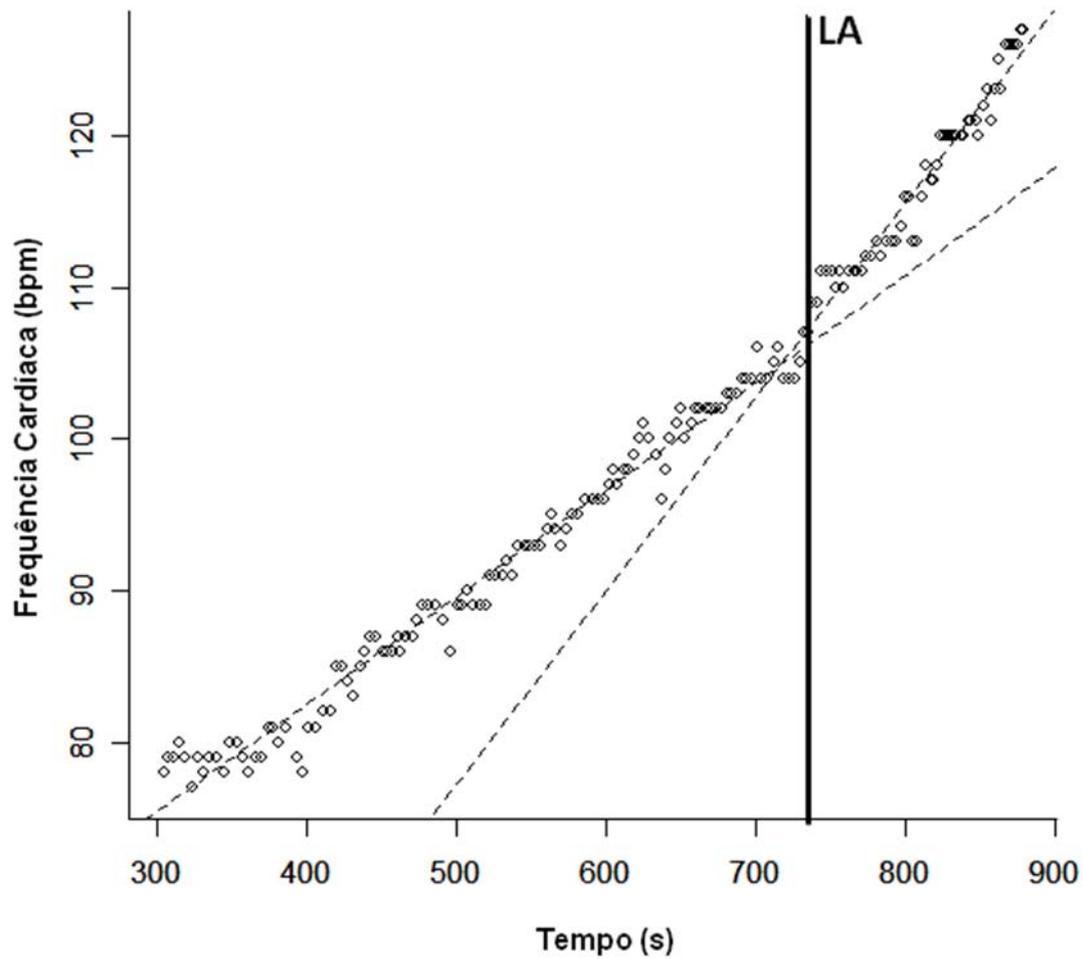


Figura 15. Determinação do limiar de anaerobiose pelo método heteroscedástico aplicado aos dados de frequência cardíaca batimento a batimento no mesmo trecho temporal estabelecido no teste cardiopulmonar.

Metodologia Estatística

Foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que, os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intragrupos foi utilizado ANOVA one-way com *post-hoc* de *Tukey*. Nas variáveis categóricas foi utilizado o teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis*. Adicionalmente, o teste de correlação de *Pearson* foi aplicado para avaliar o relacionamento das variáveis (potência, FC e $\dot{V}O_2$ relativo e $\dot{V}O_2$ absoluto e FC) entre os métodos utilizados. As análises supracitadas foram realizadas no software *SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Por fim, foi realizada no aplicativo *MedCalc* versão 11.2.1.0 a análise de concordância dos métodos por meio da estatística visual de *Bland-Altman* para a variável FC (bpm) correspondente aos métodos investigados.

Resultados

A tabela 6 apresenta os dados referentes às características demográficas, antropométricas e clínicas dos voluntários estudados.

Tabela 6. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos voluntários estudados.

Voluntários (n = 14)	
<i>Demográficas / Antropométricas</i>	
Idade (anos)	61,4 ± 6,3
Estatura (m)	1,71 ± 0,05
Massa Corporal (kg)	75 ± 6,3
IMC (kg/m ²)	24,3 ± 3,0
<i>Função Pulmonar</i>	
VEF ₁ (L)	3,31 ± 0,50
VEF ₁ (% pred)	99,6 ± 9,4
CVF (% pred)	103,2 ± 10,1
VEF ₁ /CVF	94,4 ± 5,8
CI (% pred)	97,0 ± 11,3
D _L CO (% pred)	86,7 ± 9,8
<i>Pico do Exercício</i>	
Potência (W)	137±19
Tempo (s)	551 ± 133
ṠO ₂ (mL)	1624± 267
ṠO ₂ (mL/kg/min)	21,8 ± 3,4
ṠCO ₂ (mL)	1979 ± 376
RER	1,22 ± 0,12
ṠE (L/min)	74 ± 17
FC (bpm)	148 ± 22
SpO ₂ (%)	96 ± 4
Dispneia	4 (2-9)
Desconforto nas pernas	5 (4-10)

Valores em média±desvio-padrão e as variáveis categóricas em mediana. IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CI: capacidade inspiratória; D_LCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; ṠO₂: produção de oxigênio; ṠCO₂: produção de dióxido de carbono; RER: razão das taxas de trocas gasosas; ṠE: ventilação (L/min); FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

A figura 16 mostra as comparações do tempo (s) nos métodos estudados. Não foram observadas diferenças significativas entre os métodos visuais e HS aplicado aos dados de $\dot{V}CO_2$, HHb e FC.

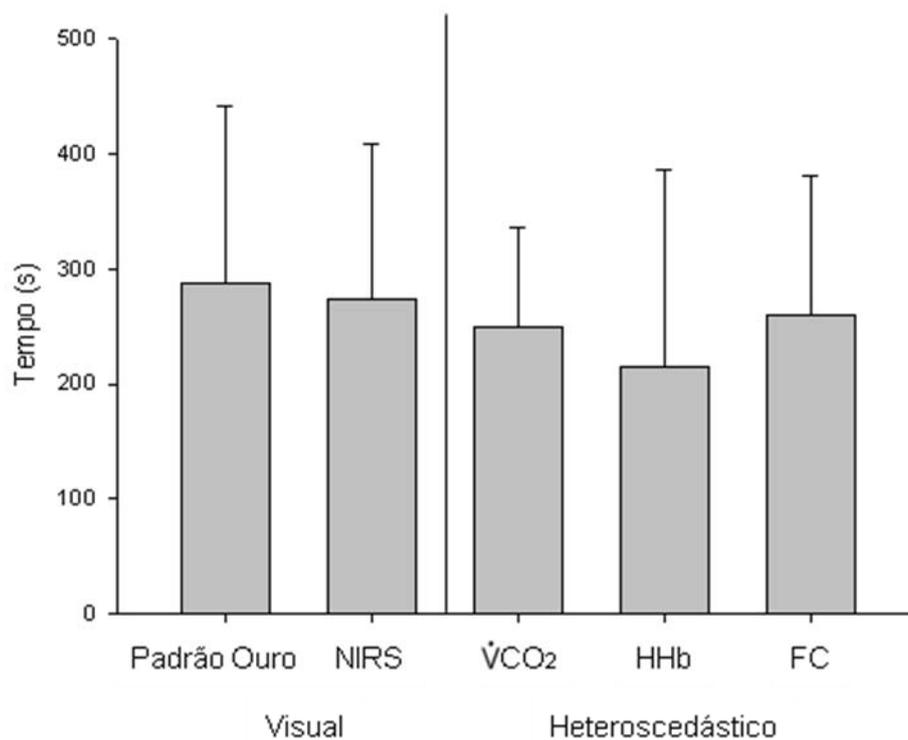


Figura 16. Dados do tempo de ocorrência do limiar de anaerobiose obtidos pelos métodos de determinação utilizados. NIRS: near infrared spectroscopy; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; HHb: deoxihemoglobina; FC: frequência cardíaca (Anova one-way com $p < 0,05$).

Na figura 17 estão as comparações entre as variáveis potência (W), $\dot{V}CO_2$ (mL/min), $\dot{V}CO_2$ (mL/kg/min) e FC (bpm) no LA determinado pelos métodos empregados. Não houve diferenças significativas dessas variáveis entre os métodos utilizados.

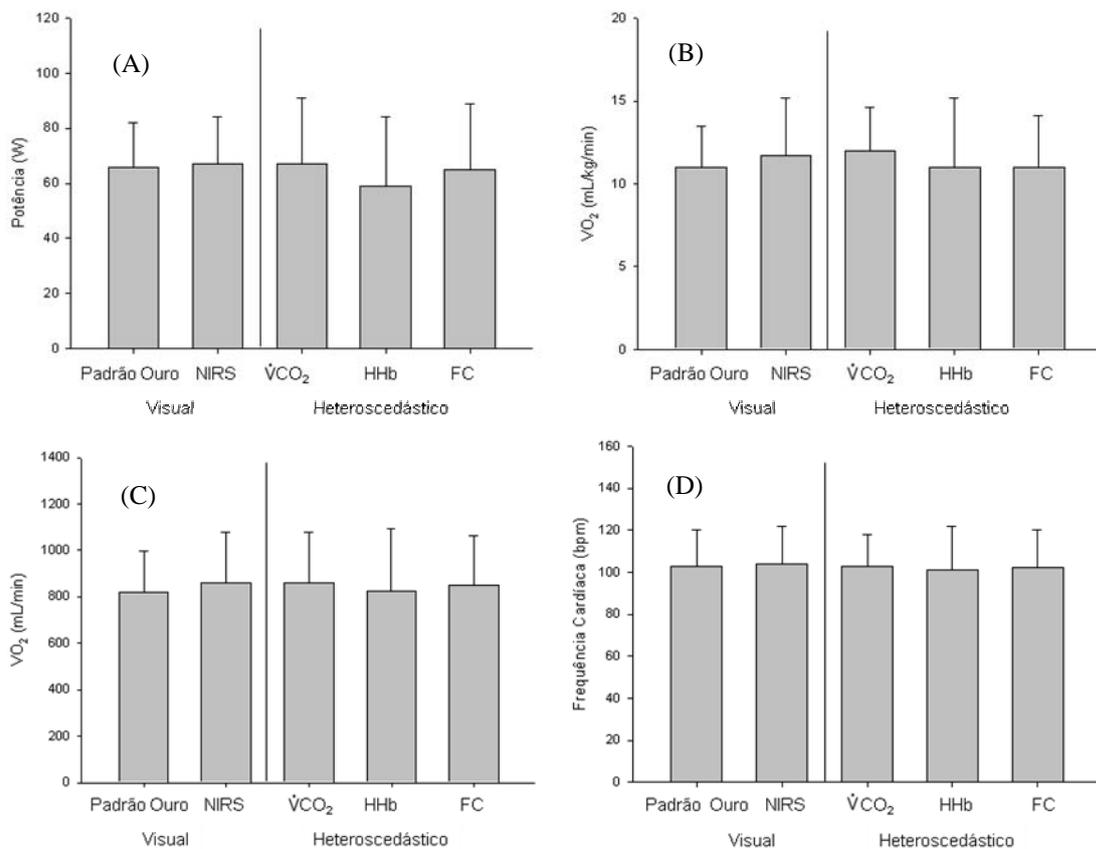


Figura 17. Valores de potência (A), VO_2 relativo (B), VO_2 absoluto (C) e frequência cardíaca (D) obtidos por meio da determinação do LA nos métodos visual empregados nas variáveis ventilatórias do teste cardiopulmonar e nas oxihemoglobina e deoxihemoglobina obtida pela espectroscopia por raios quasi infravermelhos e heteroscedástico aplicados as variáveis $\dot{V}CO_2$, deoxihemoglobina e frequência cardíaca. NIRS: *near infrared spectroscopy*; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; HHb: deoxihemoglobina; FC: frequência cardíaca (*Anova one-way* com $p < 0,05$).

A tabela 7 mostra o relacionamento da potência (W), $\dot{V}CO_2$ (mL/min), $\dot{V}CO_2$ (mL/kg/min) entre o método padrão ouro e os V-NIRS, HS- $\dot{V}CO_2$, HS-HHb e HS-FC no LA. Todas as correlações foram significativas, mas apenas o $\dot{V}CO_2$ (mL/kg/min) revelou forte correlação entre V-NIRS e padrão ouro.

Tabela 7. Correlação de Pearson das variáveis potência, $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min) e $\dot{V}O_2$ (mL/min) absoluto entre os métodos de determinação do limiar de anaerobiose empregados e o visual ventilatório.

Variáveis	Padrão Ouro	
	r	p
Potência (W)		
V – NIRS	0,62	0,04
HS – $\dot{V}CO_2$	0,70	<0,01
HS – HHb	0,53	<0,01
HS – FC	0,72	<0,01
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)		
V – NIRS	0,83	<0,01
HS – $\dot{V}CO_2$	0,60	0,02
HS – HHb	0,58	0,03
HS – FC	0,56	0,03
$\dot{V}O_2$ (mL/min)		
V – NIRS	0,75	<0,01
HS – $\dot{V}CO_2$	0,63	0,01
HS – HHb	0,50	0,04
HS – FC	0,54	0,04

Correlação de Person ($p < 0,05$). W: watts; NIRS: near infrared spectroscopy; HS: heteroscedástico; $\dot{V}CO_2$: produção de O_2 ; HHb: deoxihemoglobina; FC: frequência cardíaca.

Em adição, a FC (bpm), no momento do LA, mostrou correlações fortes com o padrão ouro e com os outros métodos propostos (figura 18).

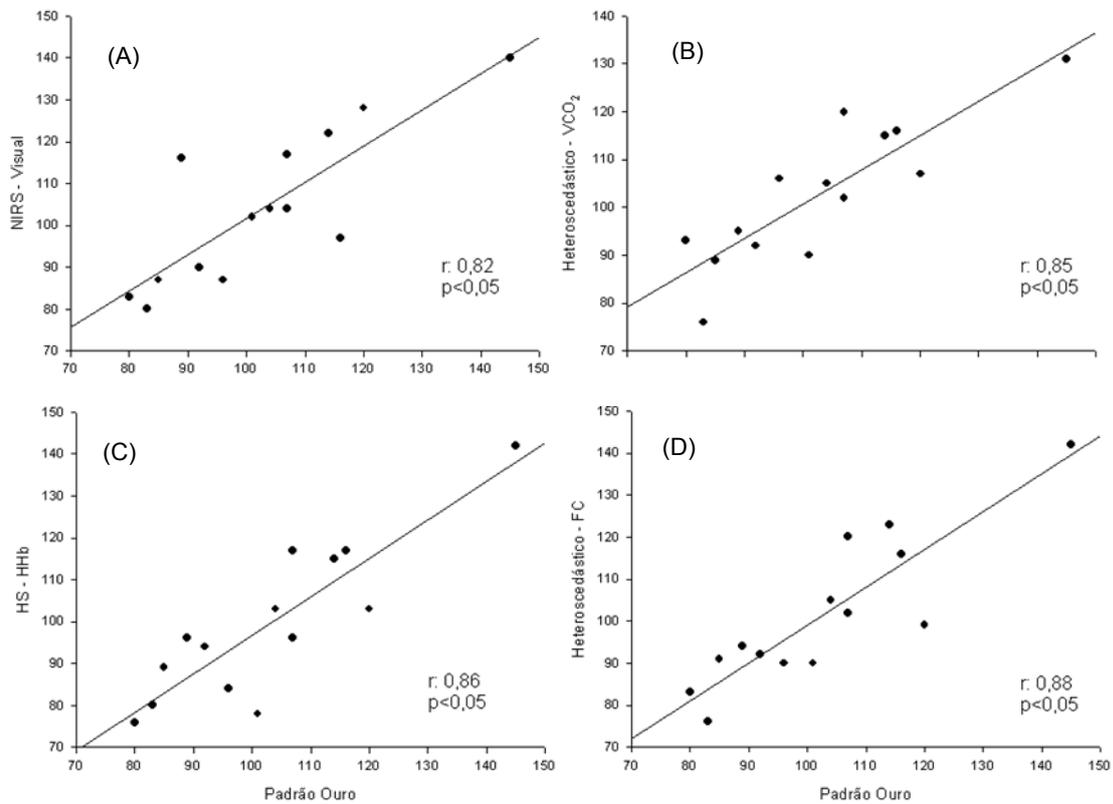


Figura 18. Correlações de Pearson para os valores de frequência cardíaca obtida a partir da determinação do limiar de anaerobiose por meio dos métodos propostos e o padrão-ouro: (A) método visual sobre a NIRS; (B) modelos heteroscedástico aplicado aos valores de $\dot{V}CO_2$; (C) modelos heteroscedástico aplicado aos valores da HHb; (D) modelos heteroscedástico aplicado aos valores da FC ($p < 0,05$). NIRS: *near infrared spectroscopy*; $\dot{V}CO_2$: produção de O_2 ; HHb: deoxihemoglobina; FC: frequência cardíaca.

Diante dessas correlações, com objetivo de ratificar os resultados encontrados, foi proposta a análise gráfica de concordância por *Bland-Altman*. Pode-se observar na figura 19 os valores de FC no momento do LA nos métodos V-NIRS, HS- $\dot{V}CO_2$, HS-HHb e HS-FC mostraram uma distribuição simétrica ao redor da linha média com vieses de -1,3, 0,1, 3,5 e 1,1, respectivamente, na concordância com o padrão ouro.

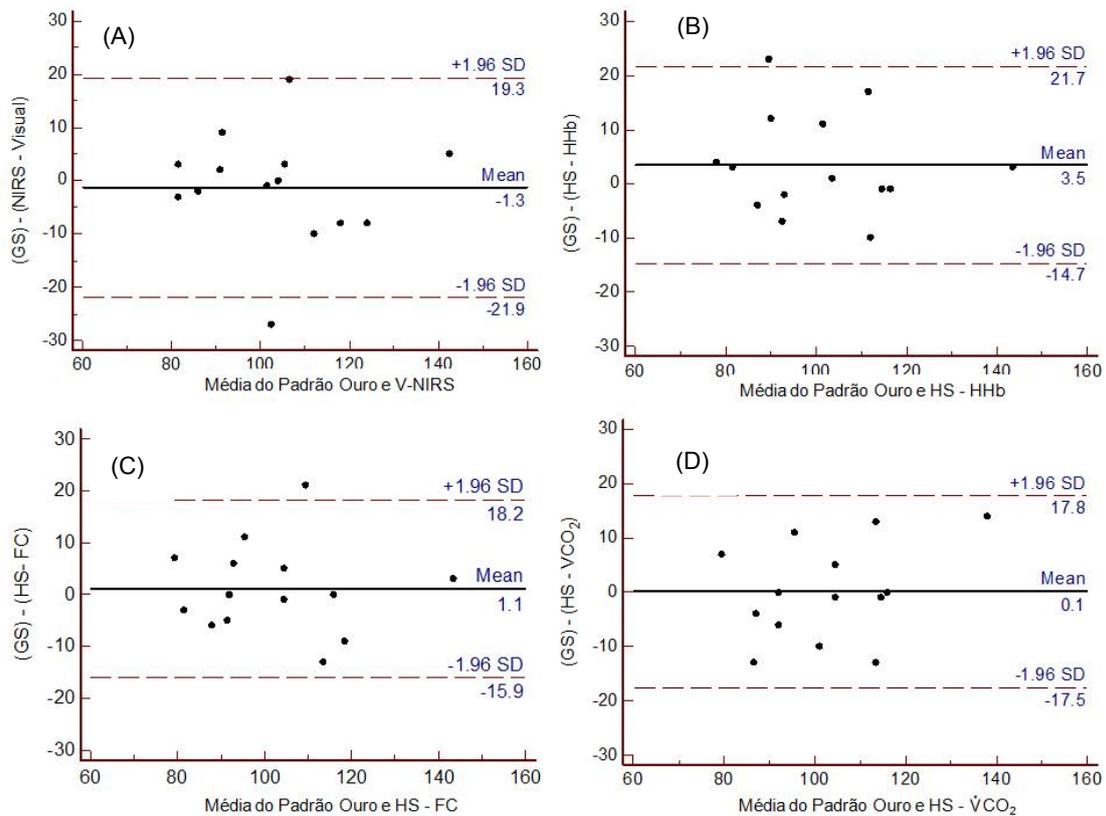


Figura 19. Estudo da concordância de *Bland-Altman* para a variável frequência cardíaca entre os métodos visuais aplicados as variáveis ventilatórias e metabólicas e os demais métodos propostos: (A) médias do padrão-ouro e NIRS; (B) médias do padrão-ouro e HS-HHb; (C) médias do padrão-ouro e HS-FC; e (D) médias do padrão-ouro e HS- $\dot{V}CO_2$. NIRS: *near infrared spectroscopy* HS: heteroscedástico; $\dot{V}CO_2$: produção de O_2 ; HHb: deoxihemoglobina; FC: frequência cardíaca.

Discussão

Os principais resultados do presente estudo revelaram que a determinação do LA nos métodos V-NIRS, HS- $\dot{V}CO_2$, HS-HHb e HS-FC apresentaram similaridade temporal com o padrão ouro. Conseqüentemente, os valores de potência (W), $\dot{V}CO_2$ (mL/min), $\dot{V}CO_2$ (mL/kg/min) e FC (bpm) foram parecidos nas diferentes metodologias de determinação do LA. Em adição, a FC foi a variável que mais corroborou com esses achados, mostrando fortes correlações e boa concordância dos métodos.

Característica da população. Os participantes deste estudo eram eutróficos com função pulmonar preservada e potência aeróbia compatível com indivíduos sedentários – classificação aeróbia fraca (21,8 mL/kg/min) segundo a *American Heart Association*. Os valores do RER mostram que os voluntários alcançaram a exaustão máxima durante o TCP mesmo apontando valores medianos de 4 e 5 para dispnéia e desconforto em membros inferiores, respectivamente, no pico do exercício.

Diferentes metodologias na determinação do LA. A programação dos sistemas cardiorrespiratório e muscular para a realização do exercício físico é mediada pela ação conjunta dos seguintes mecanismos: comando central – neurônios do córtex motor ativam, simultaneamente, os sistemas cardiorrespiratório e músculo-esquelético determinando ajustes necessários para manutenção da atividade física⁸¹; reflexo neural periférico – metaborreceptores e mecanorreceptores localizados nas fibras musculares, assim como, barorreceptores dos seios carotídeo e aórtico enviam impulsos aferentes para os centros cardiovascular e respiratório no bulbo, induzindo aos ajustes adequados para o exercício físico⁸¹; e o comando cardiodinâmico – com influências do retorno venoso e do fluxo de gás carbônico nos pulmões sobre ajustes cardiorrespiratórios⁸².

A energia obtida para a contração muscular vem da hidrólise da ligação do fosfato presente na molécula de adenosina trifosfato (ATP)⁶⁴. Os mecanismos – complexo creatina-fosfocreatina, glicólise anaeróbia e metabolismo oxidativo, que permitem a disponibilidade de ATP para o trabalho muscular funcionam em conjunto, no entanto, a predominância de um sobre o outro está na dependência de fatores inerentes ao próprio organismo ou externos. Isto pode ser constatado pelas

respostas diferenciadas das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas induzidas pelo exercício.

As modificações no comportamento da O_2Hb obtida pela NIRS durante o TCP tem sido foco de alguns estudos. Em estudos iniciais⁸³ realizados com o sinal obtido a partir da análise da extração de oxigênio do músculo vasto lateral, observou-se uma significativa deoxigenação a partir do LA. Na sequência, Bhambhani *et al.*⁷¹ propôs a verificação da similaridade entre o ponto de queda significativa da O_2Hb e a ocorrência do LA. Os autores mostraram significativa correlação entre o momento do LA e a significativa queda da O_2Hb de indivíduos saudáveis durante o TCP em cicloergômetro. Em pacientes com ICC, a determinação do LA pela NIRS tem sido possível. Bellardinelli *et al.*⁸⁴ que avaliaram 7 pacientes com ICC com classe funcional II observaram boa correlação entre as potências do LA, determinado pelo método V-slope (ponto de mudança na curva de correlação entre $\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}O_2$), e do primeiro ponto de deflexão abrupta da O_2Hb . No estudo de Miura *et al.*⁶⁹, os valores de $\dot{V}O_2$ obtidos no LA definido pelo V-slope de 16 pacientes com ICC, revelaram similaridade com o $\dot{V}O_2$ observado no primeiro ponto de deflexão na curva da O_2Hb . Em sequência, neste mesmo estudo foi descrito a correlação entre uma segunda deflexão na curva da O_2Hb e o início do aumento dos valores do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e a diminuição do $PETCO_2$ – ambos marcadores do PCR. Em adição, Terakado *et al.*⁶⁷ revelaram proximidade temporal entre o PCR e o ponto de mudança da curva da O_2Hb de 29 pacientes com ICC, no trecho entre o LA determinado pela análise de gases e o pico do exercício. Em nosso estudo, especial atenção foi dada ao comportamento da HHb, já que ela apresenta uma resposta quase que em espelho a O_2Hb e por ter um comportamento em ascensão, similar às variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas durante o exercício incremental, e adequada a

aplicação do modelo heteroscedástico. Os resultados encontrados foram por ora curiosos, pois havia expectativa de indentificação precoce do LA (comprado ao padrão ouro) nos dados da HHb devido ao atraso cinético do trânsito alveolo-muscular⁶⁵. Porém nós observamos similaridade temporal entre o método visual e heteroscedástico aplicado a HHb em comparação ao padrão ouro. Contudo, o efeito *Borh* parece ser a explicação mais adequada para o comportamento da HHb, considerando que a partir do momento do LA a produção e concentração de lactato está aumentada tornando o meio mais ácido, provocando assim maior descarregamento do O₂ aos tecidos em atividade⁷⁰.

Outros autores^{74,85} têm proposto a determinação do LA a partir do comportamento da FC e de sua variabilidade, por se tratar de um método mais simples e acessível. Hofmann *et al.*⁸⁶, não observaram diferenças significativas entre o limiar detectado pelo ponto de quebra FC e pelo ponto de mudança do lactado sanguíneo de mulheres sedentárias em exercício com protocolo de cargas descontínuo. Bunc *et al.*⁸⁷ observaram que o LA obtido pela FC não apresentou diferenças significativas quando comparado ao LA detectado pelo método ventilatório, pelo lactato ou a partir da eletromiografia do músculo vasto medial da coxa.

No estudo de Alonso *et al.*⁸⁵, que avaliou o comportamento da VFC de indivíduos saudáveis durante TCP progressivo máximo, observou-se que a VFC, refletida pelo índice SDNN (*Standard derivation of consecutives NN intervals*) atingiu níveis significativamente menores em relação ao repouso após o LA.

Em estudos prévios do nosso laboratório foi desenvolvido um modelo bissegmentado de Hinkley para a determinação do ponto de mudança

(caracterizando o LA) nas variáveis $\dot{V}CO_2$, FC e RMS do sinal eletromiográfico (EMGs) em comparação com o LA verificado pelo método de análise visual das curvas de produção de CO_2 e consumo de O_2 . Marães⁷⁴, que estudou jovens saudáveis e Sakabe⁷⁵, homens de meia-idade saudáveis, ambos em protocolo incremental do tipo rampa, não observaram diferenças significativas entre as metodologias estudadas. Os estudos de Otterço⁷⁶ e Pessoti⁷⁷, com homens hipertensos submetidos ao protocolo de rampa, não encontraram diferenças significativas entre o LA determinado a partir dos dados de $\dot{V}CO_2$, FC e RMS da EMGs em relação ao padrão ouro (análise visual). Adicionalmente, Novais⁷⁸ estudou a aplicação do modelo de Hinkley aos dados $\dot{V}CO_2$, FC e RMS da EMGs de homens de meia-idade e com infarto antigo do miocárdio, e observou que não havia diferença estatisticamente significante do momento onde ocorria o LA quando comparado ao método ventilatório. No estudo de Pozzi *et al.*⁷⁹, que comparou os modelos matemáticos de Hinkley e o modelo heteroscedático aos dados de $\dot{V}CO_2$, FC e RMS de indivíduos idosos saudáveis, não foram observadas diferenças significativas entre os modelos matemáticos e a análise visual gráfica. Além disso, os autores consideraram que o modelo heteroscedástico ajustou bem os dados de FC. Em nosso estudo, corroborando com os achados destes autores⁶⁶⁻⁷³ encontramos similaridade no momento do LA obtido pela análise visual gráfica ventilatória e pela NIRS, bem como com a análise matemática do modelo HS aplicado aos dados ventilatórios, da FC e da HHb. As similaridades temporais entre as metodologias sugerem a validade da utilização de qualquer uma das metodologias na determinação do LA de uma população com perfil da nossa, desde que obedeça rigorosos critérios de obtenção e análise dos dados. Embora as correlações entre potência, $\dot{V}O_2$ relativo e $\dot{V}O_2$ absoluto tenham sido

estatisticamente possíveis, a análise da FC consolida a utilização das diferentes metodologias (inclusive a de utilização dos dados de FC – batimento a batimento) nesta população. Isto torna-se mais entusiasmador na observância do bom grau de concordância entre as metodologias na análise de *Bland-Altman*. Por fim, os resultados também permitem evidenciar a possibilidade de êxito na utilização da FC como meio de avaliação da capacidade aeróbia. Neste contexto, é possível pensar que uma ferramenta simples como a análise da FC possa ser utilizada mais facilmente por profissionais da saúde que visam prescrever atividade física aeróbia de forma segura e individualizada para homens saudáveis

Limitações. Algumas limitações desse estudo devem ser consideradas. Embora o início dos procedimentos de captação das diferentes variáveis ocorrem concomitantemente entre os examinadores treinados, o desenvolvimento de um sistema que dispusesse a coleta de todas variáveis no mesmo momento seria o mais adequado na precisão da seleção dos trechos de análise. Com relação à utilização da NIRS, embora fosse realizado controle rigoroso da prega cutânea (inferior a 2mm), a massa gorda na região da coxa pode interferir na captação dos sinais obtidos.

Conclusão e implicações clínicas

Em conclusão, nossos resultados sugerem forte relacionamento e boa concordância entre as metodologias de determinação do LA em comparação ao padrão ouro na população estudada. Adicionalmente, nossos resultados sugerem que e a resposta da FC mostrou-se sensível na determinação do limiar anaeróbio em comparação aos demais métodos utilizados no presente estudo. Assim, os

nossos achados podem permitir a utilização da FC como análise da capacidade aeróbia, bem como para a prescrição de exercício em programas de condicionamento físico para a população idosa. No entanto, a análise dessas ferramentas em outras populações portadoras de fatores de risco para doenças cardiorrespiratórias e metabólicas devem ser investigadas em ensaios futuros.

5. DESDOBRAMENTOS FUTUROS

As alterações cardiorrespiratórias provocadas pela DPOC ou ICC, não estão relacionadas apenas com as disfunções primárias. Os pacientes apresentam modificações sistêmicas que provocam significativas limitações da qualidade de vida⁷.

A dispnéia aos esforços ou mesmo em repouso é a manifestação mais expressiva das alterações orgânicas. No entanto, ela apenas está integrada a um ciclo vicioso que sempre provoca mais disfunções. As alterações pulmonares e/ou cardíacas levam a alteração na concentração dos gases sanguíneos, que compromete a oxigenação sistêmica e, por sua vez, desencadeiam mecanismos de compensação cardiorrespiratórios para melhorar as trocas gasosas. O metabolismo dos músculos periféricos adapta-se a redução da oferta de oxigênio e, conseqüentemente, tornam-se mais fracos e menos resistentes para desenvolver as atividades de vida diária⁷.

Diante dessas considerações, desde o meu ingresso no mestrado e agora na passagem pelo doutorado, nós nos propusemos a investigar e gerar análises quantitativas e qualitativas de algumas alterações centrais e sistêmicas observadas em pacientes com DPOC ou ICC que subsidiassem a tomada de decisões e o manejo mais apropriado pelo fisioterapeuta nas sessões de atendimento. Em contrapartida, nós ainda procuramos avaliar os efeitos de algumas propostas terapêuticas na minimização dos sinais e sintomas dos pacientes e na melhora da qualidade de vida, com os estudos da aplicação da ventilação não-invasiva (modo CPAP e BiPAP) em repouso e durante o exercício físico.

Neste momento, diante dos resultados encorajadores do estudo 3, parece-nos adequado agora testar as diferentes metodologias de identificação do LA em

pacientes com tais disfunções cardiorrespiratórias, hipotetizando que os mesmo resultados favoráveis encontrados nos saudáveis se repetirão entre os pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Dyspnea - mechanism, assessment and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 159, p. 321-340, 1999.
2. Wood, P.H. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. *WHO Chron*, v. 34, p. 376 – 380, 1980.
3. Pauwels, R.A.; Buist, A.S.; Ma, P.; Jenkins, C.R.; Hurd, S.S. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, n. 5, p. 1256- 1276, 2001.
4. Siafacas, N.M. ; Vermeire, P. ; Pride, N.B. ; Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P. *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, v. 8, p. 1398-1420, 1995.
5. Leung, RS; Bradley, T.D. Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during Cheyne-Stokes respiration. *J Electrocardiol*, v. 36, p. 213-217, 2003.
6. Ponikowski, P.; Chua T.P.; Anker S.D.; Francis D.P.; Doehner W.; Banasiak W. *et al.* Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v. 104, p. 544-549, 2001.
7. Gosker, H.R.; Lencer, N.H.M.; Franssen M.E.; Vusse G.J.; Wanters F.M.; Schols A.M.W. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or CORD. *Chest*, v. 123, p.1416-1424, 2003.
8. Borghi-Silva, A.; Oliveira, C.C.; Carrascosa, C.; Maia J.; Berton D.; Queiroga F. Jr *et al.* Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*, v. 63, n. 10, p. 910-5 (I), 2008.
9. Borghi-Silva, A.; Carrascosa, C.; Oliveira C.C.; Barroco A.C.; Berton, D.C.; Vilaça, D. *et al.* Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 294, n. 6, p. H2465-72, 2008.
10. Cassart, M.; Pettiaux, N.; Genenois, P.A.; Paiva, M.; Estenne, M. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 156, n. 2, p. 504-508, 1997.
11. Ribeiro, J.P.; Chiappa, G.R.; Neder, J.A.; Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Current Heart Failure Reports*, v. 6, p. 95–101, 2009.
12. Halliwill, J.R.; Morgan, B.J.; Charkoudian, N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in human. *J Physiol*, v. 552, p. 295-303, 2003.

13. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.
14. Makikallio, T.H.; Tapanainen, J.M.; Tulppo, M.P.; Huikuri, H.V. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Cardiac electrophysiology review*, v. 6, p. 250-255, 2002.
15. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, 134: 514-522, 2004.
16. Longo, A.; Ferreira, D.; Correia, M.J. Variabilidade da frequência cardíaca. *Revista Portuguesa da Cardiologia*, v.14, n.3, p. 241-262. 1995.
17. Saudela, R.J. Clinical consequences of muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Hosp*, v. 21, n. 3, p. 69-75, 2006.
18. Ottenheijm, C.A.; Heunks, L.M.; Dekhuijzen, P.N. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 175, n. 12, p. 1233-1240, 2007.
19. McKenzie, D.K.; Bletter, J.E.; Galdevia, S.C. Respiratory muscle function and activation on chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*, v. 107, n. 2, p. 621-9, 2009.
20. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control and daily activity. *Am J Physiol* 2004;287:H728-H734.
21. Carrasco-Sosa, S.; Gaitán-González, M.J.; González-Camarena, R. Yáñez-Suárez, O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. *Eur J Appl Physiol*, v. 95, p. 265–275, 2005.
22. Katona, P.G.; Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*, v. 39, p. 801-805, 1975.
23. Pöyhönen, M.; Syväoja, S.; Hartikainen, J.; Ruokonen, E.; Takala, J. The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 48, n. 1, p. 93-101, 2004.
24. Pauwels, R.A.; Buist, A.S.; Calverley, P.M.; Jenkins, C.R.; Hurd, S.S. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, n. 5, p. 1256-76, 2005.
25. Ferrer, M.; Alonso, J.; Morera, J.; Marrades, R.M.; Khalaf A., Aguar, M.C. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life.

- The quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med*, v. 127, n. 12, p.1072-9, 1997.
26. Knudson, R.J.; Lebowitz, M.D.; Holberg, C.J.; Burrows, B. Changes in the maximal expiratory flow-volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis*, v. 127, p. 725-734, 1983.
 27. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 1107–1136, 1995.
 28. Neder, J.A.; Andreoni, S.; Lelario, M.C.; Nery, L.E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*, v. 32, n. 6, p. 719-727, 1999.
 29. Hayano, J.; Mukai, S.; Sakakibara, M.; Okada, A.; Takata, K; Fujinami, T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*, v. 267, p. H33-H40, 1994.
 30. Silva, E.; Catai, A.M.; Trevelin, L.C.; Guimarães, J.O.; Silva, J.R.L.P.; Silva, L.M.P. *et al.* Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Phys Med Biol*, v. 39a, p. 409, 1994.
 31. Pyetan, E.; Toledo, E.; Zoran, O.; Akselrod, S. Parametric description of cardiac vagal control. *Autonomic neurosci*, v. 109, p. 42-52, 2003.
 32. O'Brien, I.A.; O'Hare, P.; Corral, R.J.M. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*, v. 55, p. 348-354, 1986.
 33. De Burgh Daly M. Interactions between respiration and circulation. In: Fishman, A.P., Cherniack, N.S., Widdicombe, J.G., Geiger, S.R. (Eds.), *Handbook of Physiology. The Respiratory System*, Section 3. American Physiological Society. Bethesda. MD, 1986.
 34. Volterrani, M.; Scalvini, S.; Mazzurro, G.; Lanfranchi, P.; Colombo, B.; Clark, A.L. *et al.* Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, v. 106, p. 1432-1437, 1994.
 35. Scalvini, S.; Porta, R.; Zanelli, E.; Volterrani, M.; Vitacca, M.; Pagani M *et al.* Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, v. 13, p. 119–124, 1999.
 36. Camilo, C.A.; Pitta, F.; Possani, H.V.; Barbosa, M.V.R.A.; Marques D.S.O.; Cavalheri, V. *et al.* Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*, v. 186, n. 393–401, 2008.
 37. Stewart, A.G.; Waterhouse, J.C.; Howard, P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med*, v. 89, p. 79–84, 1995.

38. Chen, W.L.; Chen, G.Y.; Kuo, C.D. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, v. 100, n. 9, p. 1547-1553, 2006.
39. Heindl, S.; Lehnert, M.; Criée, C.; Hasenfuss, G.; Andreas, S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 164, p. 597-601, 2001.
40. Pagani, M.; Lucini, D.; Pizzinelli, P.; Sergi, M.; Bosisio, E.; Mela, G.S. et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst*, v. 59, p. 125-132, 1996.
41. Giardino, N.D.; Chan, L.; Borson, S. Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, v. 29, n. 2, p. 121-133, 2004.
42. Ponikowski, P.; Chua, T.P.; Piepoli, M.; Harrington, D.; Volterrani, M.; Colombo, R. et al. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, v. 77, p. 1320-1326, 1996.
43. Weiner, P.; Magadle, R.; Beckerman, M.; Weiner, M.; Berar-Yanay, N. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J*, v. 23, n. 1, p. 61-65, 2004.
44. Shahin, B.; Germain, M.; Kazem, A.; Annat, G. Benefits of short inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea, and inspiratory fraction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmonary Dis*, v. 3, n. 3, p. 423-7, 2004.
45. Hu, M.; Finni, T.; Zou, L.; Perhonen, M.; Sedliak, M.; Alen, M.; Cheng, S. Effects of strength training on work and parasympathetic heart rate modulation during exercise in physically inactive men *Int J Sports Med*, v. 30, n. 10, p. 719-24, 2009.
46. Frankenstein, L.; Meyer, F.J.; Sigg, C.; Nelles, M.; Schellberg, D.; Remppis, A.; Katus, H.A.; Zugck, C. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *European J Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 15, p. 156-161, 2009.
47. Mangelsdorff, G.; Borzone, G.; Leiva, A.; Martinez, A.; Lisboa, C. Strength of inspiratory muscles in chronic heart failure and chronic pulmonary obstructive disease. *Rev Med Chil*, v. 129, n. 1, p. 51-59, 2001.
48. Meyer, F.J.; Borst, M.M.; Zugck, C.; Kirschke, A.; Schellberg, D.; Kübler, W.; Haass, M. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*, v. 103, n. 17, p. 2153-2158, 2001.
49. Lollgen, D.; Mueck-Weymann, M.; Beise, R.D. The deep breathing test: median-based expiration-inspiration difference is the measure of choice. *Muscle Nerve*, v. 39, p. 536-544, 2009.

50. Shields RW. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of Cardiovagal function. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 76, p. S37-S40, 2009.
51. The criteria committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 9^a ed. Boston: Little Brown, 1994.
52. Leung, R.S.; Bradley, T.D. Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during Cheyne-Stokes respiration. *J Electrocardiol*, v. 36, n. 213-7, 2003.
53. Van-de-Borne, P.; Montano, N.; Pagani, M.; Oren, R.; Somers, V.K. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*, v. 95, p. 1449–1454, 1997.
54. Ponikowski, P.; Chua, T.P.; Piepoli, M.; Ondusova, D.; Webb-Peploe, K. et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart rate failure. *Circulation*, v. 96, p. 2586-2594, 1997.
55. Mortara, A.; Sleight, M.; Pinna, G.D.; Maestri, R., Prpa, A.; La Rovere, M.T. et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measure of heart rate variability. *Circulation*, v. 96, p. 246-252, 1997.
56. Smilde, T.D.J.; Veldhuisen, D.J.; Van-den-Berg, M.P. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Clin Res Cardiol*, v. 98, p. 233–239, 2009.
57. Tulppo, M.; Huikuri, H.V. Origin and significance of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*, v. 43, n. 12, p. 2278-2280, 2004.
58. Musialik-Lydra, A.M.; Sredniawa B.; Pasyk, S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol* v. 58, n. 1, p. 10-13, 2003.
59. Rosen, S.D.; Murphy, K.; Leff, A.P.; Cunningham, V.; Wise, R.J.S.; Adams, L. et al. Is central nervous system processing altered in patients with heart failure? *Eur Heart J*, v. 25, p. 952-962, 2004.
60. Heindl, S.; Lehnert, M.; Criée, C.; Hasenfuss, G.; Andreas, S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 164, p. 597–601, 2001.
61. Saul, J.P.; Arai, Y.; Berger, R.D.; Lilly, L.S.; Colucci, W.S.; Cohen, R.J. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*, v. 16, p. 1292–1299. 1998.
62. Ponikowski, P.; Chua, T.P.; Piepoli, M.; Harrington, D; Volterrani, M. Colombo, R. et al. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in

- RR interval variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* , v. 77, p. 1320–1326, 1996.
63. Dall'Ago, P.; Chiappa, G.R.; Guths, H.; Stein, R.; Ribeiro, J.P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, v. 47, n. 4, p. 757-63, 2006.
64. Wasserman K.; Hansen J.E.; Sue D.; Whipp B.J.; Casaburi R. *Principles of exercise testing and interpretation*. 3a ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999.
65. Davis, J.A.; Whipp, B.J.; Lamarra, N.; Huntsman, D.J.; Frank, M.H.; Wasserman, K. Effect of ramp slope on determination of anaerobic parameters from the ramp exercise test. *Med Sci Sports Exerc*, v. 14, p. 339 – 343, 1982.
66. Matsui, S.; Tamura, N.; Hirakawa, T.; Kobayashi, S.; Takekoshi, N.; Murakami, E. Assessment of working skeletal muscle oxygenation in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*, v. 129, n. 4, p. 690 – 695, 1995.
67. Terakado, S.; Takeuchi, T.; Miura, T.; Sato, H.; Nishioka, N.; Fujieda, Y.; Kobayashi, R.; Ibukiyama, C. Early occurrence of respiratory muscle deoxygenation assessed by near-infrared spectroscopy during leg exercise in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J*, v. 63, p. 97 – 103, 1999.
68. Okamoto, T.; Kanazawa, H.; Hirata, K.; Yoshikawa, J. Evaluation of oxygen uptake kinetics and oxygen kinetics of peripheral skeletal muscle during recovery from exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, v. 23, p. 257 – 262, 2003.
69. Miura, T.; Takeuchi, T.; Sato, H.; Nishioka, N.; Terakato, S.; Fujieda, Y.; Ibukiyama, C. Skeletal muscle deoxygenation during exercise assessed by near infrared spectroscopy and its relation to expired gas analysis parameters. *Jpn Circ J*, v. 62, p. 649 – 657, 1998.
70. Grassi, B.; Quaresima, V.; Marconi, C.; Ferrari, M.; Cerretelli, P. Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol*, v. 87, n. 1, p. 348 – 355, 1999.
71. Bhambhani, Y.; Buckley, S.; Susaki, T. Muscle oxygenation trends during constant work rate cycle exercise in men and woman. *Med Sci Sports Exerc*, v. 31, n. 1, p. 90 – 98, 1999.
72. Yano, T.; Horiuchi, M.; Yunoky, T.; Matsuura, R.; Ogata, H. Relationship between maximal oxygen uptake and oxygenation level in inactive muscle at exhaustion in incremental exercise in human. *Physiol Res*, v. 54, p. 679 – 685, 2005.
73. Legrand, R.; Marles, A.; Prieur, F.; Lazzari, S.; Blondel, N.; Mucci, P. Related trends in locomotor and respiratory muscle oxygenation during exercise. *Med Sci Sports Exercise*, v. 39, n. 1, p. 91 – 100, 2006.

74. Marães, V.R.F.S.; Silva E.; Catai, A.M.; Novais, L.D.; Moura, M.A.; Oliveira, L. *et al.* Identification of anaerobic threshold using heart rate response during dynamic exercise. *Braz J Med Biol Res*, v. 38, p. 731-735, 2005.
75. Sakabe, D.I. *Quantificação do limiar de anaerobiose durante exercício físico dinâmico em homens de meia idade: análise da resposta de variáveis cardiorrespiratórias e musculares.* 2004. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, São Carlos.
76. Otterço, A.N. *Determinação do limiar de anaerobiose durante o exercício físico dinâmico em homens hipertensos de meia-idade: análise da resposta das variáveis cardiorrespiratórias e musculares.* 2004. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia). Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, São Carlos.
77. Pessoti, E.R. *Determinação do limiar de anaerobiose a partir da resposta da frequência cardíaca, da atividade mioelétrica, do consumo de oxigênio ao exercício físico dinâmico de homens de meia idade saudáveis e de hipertensos.* 2005. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP, Piracicaba.
78. Novais, L.D. *Comparação entre diferentes metodologias para detecção do limiar de anaerobiose durante exercício físico em cicloergômetro de homens saudáveis e com infarto do miocárdio.* 2005. Tese (Doutorado em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos.
79. Pozzi, L.G.; Melo, R.C.; Quitério, R.J.; Milan, L.A.; Diniz, C.A.R.; Dias, T.C.M.; Oliveira, L.; Silva, E.; Catai, A.M. Determinação do limiar de anaerobiose de idosos saudáveis: comparação de diferentes metodologias. *Rev Bras Fisioter*, v. 10, n. 3, p. 333 – 338, 2006.
80. Mancini, D.M.; Ferraro, N.; Nazzaro, D. Chance B, Wilson JR Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*, v. 18, n. 2, p. 492-8, 1991.
81. Mitchell, J. H. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, v. 22, n. 2, p. 141-54, 1990.
82. Wasserman, D. H.; Whipp, B. J. Coupling of ventilation to pulmonary gas exchange during nonsteady-state work in men. *J Appl Physiol*, v. 54, n. 2), p. 587- 593, 1983.
83. Belardinelli, R.; Barstow, T.J.; Porszasz, J.; Wasserman, K. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 70, p. 487–492, 1995.
84. Belardinelli, R.; Georgiou, D.; Barstow, T.J. Near infrared spectroscopy and changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise in chronic heart failure: a comparison with healthy subjects. *G Ital Cardiol*, v. 25, n. 6, p. 715 – 724, 1995c.

85. Alonso, D.O.; Forjaz, C.L.M.; Rezende, L.O.; Braga, A.M.F.W.; Barreto, A.C.P.; Negrão, C.E.; Rondon, M.U.P.B. Comportamento da frequência cardíaca e da sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício físico progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol*, v. 71, n. 6, p. 787-792, 1998.
86. Hofmann, P.; Bunc, V.; Leitner, H.; Pokan, R.; Gaisl, G. Heart rate threshold related to lactate turn point and steady-state exercise on a cycle ergometer. *Eur J Appl Physiol*, v. 69, p. 132-139, 1994.
87. Bunc, V.; Hofmann, P.; Leitner, H.; Gaisl, G. Verification of the heart rate threshold. *Eur J Appl Physiol*, v. 70, p. 263-269, 1995.

7. APÊNDICES

Apêndice A: abstract do Estudo I

Artigo aceito para publicação na *Clinics*

Deep Breathing Heart Rate Variability is Associated with Respiratory Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Background: There is a synchronism between the respiratory and cardiac cycles. However, the influence inspiratory muscle weakness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on cardiac autonomic control is unknown. The purpose of the present investigation was to evaluate the influence of respiratory muscle strength on autonomic control in these patients.

Methods: ten COPD (69±9 years - FEV₁/FVC: 59±12 and FEV₁: 41±11 predict) and nine matched-age healthy volunteers (64±5 years) participated in this study. Heart rate variability (HRV) was obtained at rest and during respiratory sinus arrhythmia maneuver (RSA-M) by electrocardiograph. **Results:** COPD patients demonstrated impaired cardiac autonomic modulation at rest and during RSA-M when compared with healthy subjects (p<0.05). Moreover, significant and positive correlations between MIP and Δ IE (r = 0.60, p<0.01) was found. **Conclusion:** Patients with COPD presented impaired sympathetic-vagal balance at rest. In addition, cardiac autonomic control of heart rate was associated with inspiratory muscle weakness in COPD. Based on this evidence, recommendations for future research applications of respiratory muscle training can bring to light a potentially valuable target for rehabilitation.

Apêndice B: abstract do Estudo II

Artigo em revisão na Revista Brasileira de Fisioterapia

Deep breathing heart rate variability is able to reflect the respiratory muscle weakness in chronic heart failure

Background: There is a synchronism between the respiratory and cardiac cycles. However, the influence inspiratory muscle weakness in chronic heart failure (CHF) on cardiac autonomic control is unknown. **Objective:** The purpose of the present investigation was to evaluate the influence of respiratory muscle strength on autonomic control in these patients. **Methods:** ten CHF (62 ± 7 years – left ventricle ejection fraction of $40 \pm 5\%$ and NYHA class I-III) and nine matched-age healthy volunteers (64 ± 5 years) participated in this study. Heart rate variability (HRV) was obtained at rest and during deep breath maneuver (DB-M) by electrocardiograph. **Results:** CHF patients demonstrated impaired cardiac autonomic modulation at rest and during DB-M when compared with healthy subjects ($p < 0.05$). Moreover, significant and positive correlations between MIP and IE-differences ($r: 0.79$), E/I ratio ($r: 0.83$), RMSSD ($r: 0.77$), SDNN ($r: 0.77$), LFab ($r: 0.77$), HFab ($r: 0.70$) were found during DB-M. At rest, significant correlations were found also. **Conclusion:** Patients with CHF presented impaired sympathetic-vagal balance at rest. In addition, cardiac autonomic control of heart rate was associated with inspiratory muscle weakness in CHF. Based on this evidence, recommendations for future research applications of respiratory muscle training can bring to light a potentially valuable target for rehabilitation.

Apêndice C: artigo da qualificação

Artigo aceito para publicação na Revista Brasileira de Fisioterapia

**Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças
cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a
manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória**

Objetivo: avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso, na postura supina, e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou com insuficiência cardíaca crônica (ICC). **Métodos:** vinte e oito homens foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69 ± 9 anos; 9 com ICC (GI) e 62 ± 8 anos; e 9 saudáveis (GC) com 64 ± 5 anos. Em repouso, os intervalos R-R a partir do sinal eletrocardiográfico foram obtidos nas seguintes situações: 1) 15 min na posição supina; e 2) 4 min durante M-ASR na posição supina. Os dados foram analisados nos domínios do tempo (índices RMSSD e SDNN) e da frequência. Durante M-ASR foram calculadas a razão expiração/inspiração (E/I) e a diferença inspiração/expiração (ΔIE). **Resultados:** Os principais achados mostraram que os pacientes com ICC apresentaram menores valores de RMSSD ($12,2 \pm 2,6$ vs $20,4 \pm 6,5$), BFab ($99,2 \pm 72,7$ vs $305,3 \pm 208,9$) e AFun ($53,4 \pm 29,9$ vs $178,9 \pm 113,1$) quando comparados ao controle. Além disso, a banda de BFab foi significativamente reduzida no grupo DPOC quando comparados ao controle ($133,8 \pm 145,5$ vs $305,3 \pm 208,9$). Adicionalmente, pacientes com ICC e DPOC mostraram menor razão E/I ($1,1 \pm 0,06$ vs $1,2 \pm 0,1$ e $1,1 \pm 0,03$ vs $1,2 \pm 0,1$) e ΔIE ($7,0 \pm 3,5$ vs $12,7 \pm 0,1$ e $4,9 \pm 1,6$ vs $12,7 \pm 0,1$), respectivamente, comparados ao GC durante a M-ASR. **Conclusão:** os resultados deste estudo sugerem que tanto a DPOC como a ICC produz impacto negativo sobre o controle autonômico da FC.

8. ANEXOS

Anexos A

Parecer do Comitê de Ética da UFSCAR



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**

Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676

Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110

Fax: (016) 3361.3176

CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil

propg@power.ufscar.br - www.propg.ufscar.br

CAAE 0060.0.135.000-05

Título do Projeto: Efeitos da aplicação da ventilação não invasiva em repouso e durante exercício físico dinâmico sobre as variáveis cardiorespiratórias de pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Michel Silva Reis, Audrey Borghi Silva (orientadora)

Parecer Nº 238/2005

1. 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 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 aprovatório 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 em ___/___/___ e ao término do estudo.

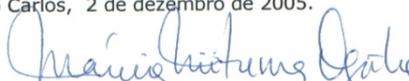
2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: O projeto consiste em relevante contribuição à área em que os pesquisadores já possuem acumulada experiência (pois são procedimentos executados cotidianamente nas atividades de ensino e pesquisa). Contempla as exigências da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 2 de dezembro de 2005.


Prof. Dra. Márcia Niituma Ogata
Coordenadora do CEP/UFSCar

Anexos B

Parecer do Comitê de Ética da UFSCAR



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 7 de julho de 2006.
CEP 0844/06

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) AUDREY BORGHI E SILVA
Co-Investigadores: Laura Dias Batista; Luiz Eduardo Nery; Ana Cristina O Gimenes; Simone Dal Corso; Dirceu Rodrigues de Almeida; José Alberto Nader Serafini
Disciplina/Departamento: Pneumologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"A oxigenação muscular periférica durante o exercício dinâmico em pacientes com doenças cardiorespiratórias crônicas - efeitos da redução do trabalho ventilatório induzida pela ventilação não-invasiva com pressão positiva"**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional e de intervenção diagnóstica randomizado com controle da intervenção.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto leve com coleta de sangue.

OBJETIVOS: Analisar o impacto da redução do trabalho ventilatório, como induzida pela ventilação não invasiva com pressão positiva, na perfusão muscular esquelética de pacientes com DPOC ou ICC estáveis.

RESUMO: Participarão do estudo 30 voluntários do sexo masculino, com idade superior a 45 anos, com padrão de vida sedentário e características antropométricas similares e classificados em 3 grupos: grupo 1, controle, composto por 10 indivíduos saudáveis; grupo 2, composto por 10 indivíduos com insuficiência cardíaca e grupo 3, 10 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, de gravidade moderada a acentuada, em estabilidade clínica e hipoxêmicos, sem contra indicações para realizarem testes de exercícios. O estudo consiste em cinco visitas com o fisioterapeuta e o médico responsável pelo estudo, que serão realizadas no SEFICE- Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício da Unifesp. Na visita inicial serão submetidos à avaliação clínica com a realização dos testes pulmonares pré e pós broncodilatador, verificada a composição corporal total e segmentar e após a familiarização, teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro. Nas visitas seguintes 2 a 5, serão realizados os testes de espirometria pré e pós BD para certificação da estabilidade funcional, avaliação pré-exercício da força e capacidade de endurance muscular ventilatória e periférica, quatro testes de exercício cardiopulmonar, dos quais os pacientes serão sorteados para receberem diferentes níveis de pressão no suporte ventilatório não invasivo, monitorados e registrados e, no final, avaliação pós-exercício (5 min após o final da atividade). Os resultados serão analisados estatisticamente.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: A avaliação de pacientes com doenças cardiorespiratórias crônicas permitirá a análise sob diferentes condições de comprometimento ventilatório ou cardiovascular.