

**TESTE DE EXERCÍCIO DE 4
SEGUNDOS: ASPECTOS
METODOLÓGICOS E VALORES DE
REFERÊNCIA**

RICARDO BRANDÃO DE OLIVEIRA

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

TESTE DE EXERCÍCIO DE 4 SEGUNDOS: ASPECTOS METODOLÓGICOS E VALORES DE REFERÊNCIA

Por

Ricardo Brandão de Oliveira

Dissertação Apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Educação Física da
Universidade Gama Filho
Como Requisito Parcial à Obtenção do
Título de Mestre em Educação Física

Novembro, 2005

TESTE DE EXERCÍCIO DE 4 SEGUNDOS: ASPECTOS METODOLÓGICOS E VALORES DE REFERÊNCIA

Ricardo Brandão de Oliveira

Apresentada a Dissertação à

Banca Examinadora:

**Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo
- Orientador -**

Prof. Dr. Marcos Bezerra de Almeida

Prof. Dr. Denílson Campos de Albuquerque

Novembro, 2005

DEDICATÓRIA

Passaram-se quase dois anos. Muito sacrifício foi feito, muitas horas de trabalho e dedicação foram dadas nesse tempo. Ausentei-me dos amigos, da família, da noiva e de mim mesmo! No entanto, não me arrependo, pois se pretendemos construir algo diferente no futuro, temos que começar a fazer coisas diferentes no presente.

Sei que muitos não entendem as razões de tanta dedicação e esforço. A estes, não peço entendimento, apenas compreensão.

A vida nos proporciona caminhos, e como já dizia um grande amigo e irmão, cabe a nós segui-los ou não. Eu os segui e seguirei sempre com muita determinação, buscando sempre os bons referenciais.

Sendo assim, eu dedico esta dissertação àqueles que não apenas acompanharam, mas também sofreram junto comigo nos dias mais difíceis: meus pais, William e Terezinha; meu irmão Alexandre; minha noiva Cecília.

Desculpem-me por minha ausência.

“Quando eu descobri todas as respostas da vida,
Mudaram-se as perguntas.”

“Conhece-te a ti mesmo,
Torne-te consciente de tua ignorância.”

(Sócrates, 470 a.C.)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, preciso agradecer ao meu Deus que, de modo surpreendente, sempre me abriu todas as portas.

Aos eternos amigos Carlos Alexandre, Pery Soares e Ericka, pelo apoio e torcida, mesmo que em lembrança.

A todo o staff da Clinimex, e em especial a Dra. Claudia Lucia e Staney.

Aos mestrandos e doutorandos do Programa de pós-graduação da Universidade Gama Filho com os quais tive contato ao longo desse tempo. Crescemos juntos!

A todos os meus clientes, e em especial o Marcos Bandeira, Jeane, Denílson e João Ricardo. Obrigado pela compreensão nos momentos em que tive que me ausentar.

Aos atuais mestrandos Flavia e Bruno pela convivência, troca e apoios nesses últimos meses.

Aos professores Marcos Santos, Paulo Farinatti e Wallace Monteiro. Vocês sem dúvida contribuíram para minha chegada até aqui. Obrigado!

Não poderia deixar de agradecer aos meus pais e irmão pelo incondicional apoio e oportunidades oferecidas a mim em todos esses anos! Tenho muito orgulho em poder dizer que faço parte de uma família muito unida e que se ama demais. Obrigado!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Nesse processo de formação, algumas pessoas merecem agradecimentos em separado. Sem dúvida foram imprescindíveis nesta minha caminhada.

Aos meus dois grandes amigos em pesquisa, atuais doutores **Marcos B. de Almeida** (Kiko) e **Djalma R. Ricardo** (Edjalma). Meus amigos, não tenho palavras para agradecer tanto companheirismo e ensinamento. Passamos momentos inesquecíveis juntos. Kiko com sua criatividade, inteligência e infindável bom humor e Djalma, um grande “paizão”, nos cobrando a cada dia, até os últimos dias. MUITO OBRIGADO!

Ao meu grande amigo e irmão **Lauro C. Vianna**. Não poderia ter tido companheiro melhor nesse tempo. Dizem que baiano é lento, agora posso dizer que isso é uma grande mentira! Uma pessoa extremamente determinada, muito inteligente e criativa. Meu amigo, muito obrigado por dividir cada momento ao meu lado, sempre me incentivando nas horas difíceis. Vamos muito longe ainda!

Aguardei cada dia por essas linhas que escrevo agora. Gostaria muito de agradecer e ao mesmo tempo desculpar-me a minha noiva. Cecilia, sei que com tanta dedicação, acabei ausentando-me em momentos importantes. Gostaria muito de dizer que você é meu ponto de equilíbrio e que, mesmo nestes momentos difíceis, nunca deixei de pensar em você. Obrigado pela paciência e amor. Amo você!

Finalmente, gostaria de agradecer ao meu orientador, **Dr. Claudio Gil S. Araújo**. Poucas vezes tive a oportunidade de conviver com pessoas tão justas e inteligentes quanto o senhor. Posso afirmar que me ensinou muito mais do que pesquisa. Seus ensinamentos ficarão guardados para sempre em minha carreira e vida pessoal. Obrigado pela oportunidade ímpar de ser orientado pelo senhor. Espero ter a oportunidade de aprender muito ainda ao seu lado.

OLIVEIRA, RB. (2005). Teste de Exercício de 4 Segundos: Aspectos Metodológicos e Valores de Referência. (Dissertação de Mestrado). Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Educação Física - Universidade Gama Filho.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo

RESUMO

A modulação da frequência cardíaca (FC) é mediada pelos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA). Está claramente estabelecido que indivíduos com disfunção autonômica cardíaca possuem um maior risco de mortalidade. Com intuito de avaliar a função autonômica cardiovascular, nas últimas décadas diversos testes foram propostos, alguns deles com valores de referência por idade. Dentro desta perspectiva, Araújo et al. propuseram e validaram um protocolo denominado teste de exercício de 4 segundos (T4s), que objetiva avaliar, reflexa e isoladamente, o tônus vagal cardíaco, expresso pelo índice vagal cardíaco (IVC), através do transiente inicial da FC em um exercício dinâmico súbito. No entanto, para uma aplicação clínica mais ampla, seria conveniente estabelecer valores de referência por idade para o T4s. Em adendo, uma vez que a FC apresenta uma complexa interação fisiológica com a respiração e, por conseguinte, na retirada vagal no início do exercício, particular interesse foi dado a possível influência de diferentes manobras respiratórias sobre a retirada vagal no início do exercício durante o T4s. Sendo assim, os objetivos desta dissertação foram: a) avaliar o comportamento do IVC com a idade e gênero e estabelecer valores de referência; b) observar a influência de diferentes manobras respiratórias sobre a inibição vagal no exercício súbito e dinâmico. Para tanto, foram realizados dois estudos sendo ambos originais. No primeiro estudo, em 1386 indivíduos saudáveis, apresentamos os valores de referência por idade. A correlação parcial controlada pelo gênero observou um declínio significativo do IVC com a idade ($r = -0,30$; $p < 0,001$). Após a divisão da amostra em três grupos etários [grupo I (16-35 anos); grupo II (36-60 anos); grupo III (61-80 anos)] observamos através da ANOVA fatorial, diferenças significativas entre os três grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os gêneros ($p > 0,05$) para toda a amostra. No segundo estudo, 30 indivíduos saudáveis foram submetidos ao protocolo original do T4s e a três outras variações, fundamentalmente respiratórias, do protocolo original. Os resultados (média \pm EPM) para as quatro diferentes manobras foram: IVC ($1,56 \pm 0,05$), IVC com apnéia prolongada (IVCAI) ($1,55 \pm 0,05$), IVC com respiração espontânea (IVCSC) ($1,63 \pm 0,05$) e IVC com apnéia expiratória (IVCAE) ($1,37 \pm 0,02$), sendo significativas as diferenças apenas entre o IVCAE e IVCAI ($p = 0,009$), IVCSC ($p < 0,001$) e IVC ($p = 0,003$). Analisando a amostra em tercís, em função do IVC, pudemos observar que aqueles com menor IVC apresentaram atenuação da resposta bifásica da frequência cardíaca (FC) após apnéia inspiratória máxima isolada de 15 s. Concluímos que: a) o IVC tende a diminuir com a idade e que não depende do gênero em adultos saudáveis; b) parece haver influência do reflexo vagal cardíaco na modulação da resposta bifásica da FC após apnéia inspiratória e c) a técnica descrita no protocolo original do T4s, i.e. apnéia inspiratória máxima de 12 s, parece ser a opção que melhor discrimina o reflexo vagal cardíaco.

OLIVEIRA, RB. (2005). The 4-second Exercise Test: Methodological Aspects and Reference Values. (Master Thesis). Rio de Janeiro: Gama Filho University (Graduate Program on Physical Education).

Adviser: Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo

ABSTRACT

Heart rate (HR) modulation is mediated by sympathetic and parasympathetic branches of autonomic nervous system (ANS). It is clearly established, that subjects with cardiac autonomic dysfunction have a higher mortality risk. Thus, aiming to evaluate cardiovascular autonomic function, over the past decades, several simple and non-invasive tests have been developed, some of them incorporating reference values. In this perspective, Araújo et al. proposed and validated an autonomic testing protocol called "4-second Exercise Test" (4sET), aimed to evaluate cardiac vagal activity, in a reflex and isolated form, through initial heart rate transient (transition rest – exercise) in a sudden dynamic exercise performed during a maximum inspiratory apnea lasting 12 s, expressed by a cardiac vagal index (CVI). However for a broader clinical application, it would be appropriate to establish 4sET age-reference values. In addition, once cardiac vagal activity is affected by breathing, through a complex neural control mechanism of heart, we aimed to know the influence of different respiratory maneuvers on exercise-induced cardiac vagal inhibition. Thus, this thesis is based on two original studies aiming to: a) assess age and gender-related CVI changes and establishing reference values, and b) evaluate the influence of different respiratory maneuvers on cardiac vagal withdrawal at onset of exercise. In the first study, age and gender-related reference values of 4sET were established in 1386 healthy subjects. The partial correlation controlled by gender showed significant decline of CVI with age ($r = -0.30$; $p < 0.001$). Dividing our sample into three age-groups [group I (16-35 years); group II (36-60 years); group III (61-80 years)], we observe, through factorial ANOVA-Bonferroni, significant differences among the three groups. No gender-related differences were found in the sample ($p > 0.05$). In second study, we applied the 4sET and measured cardiac vagal index (CVI) in 30 healthy subjects, using the standard plus three additional variations, essentially respiratory, of the original protocol. The results [(mean \pm SEM)] for the four different maneuvers were: CVI (1.56 \pm 0.05), CVI_{insp} (1.55 \pm 0.05), CVI_{lunc} (1.63 \pm 0.05) and CVI_{exp} (1.37 \pm 0.02), being significant only the differences between CVI_{exp} and CVI_{insp} ($p = 0.009$), CVI_{lunc} ($p < 0.001$) and CVI ($p = 0.003$). Dividing our sample in terciles according to CVI values, those with lower CVI, showed attenuation of biphasic heart rate (HR) response after a 15 s maximum inspiratory apnea. We conclude that: a) CVI tends to decrease with aging and it is not influenced by gender in healthy adults; b) it seems to influence biphasic HR response modulation after a 12 s inspiratory apnea and c) as described in the original protocol of 4sET, this appears to be the option that best discriminates cardiac vagal reflex.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE ANEXOS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii

CAPÍTULO

I. INTRODUÇÃO	1
. Objetivos Gerais	9
. Objetivos Específicos	9
. Referências	10
II. ARTIGO 1 VALORES DE REFERÊNCIA DO T4S POR IDADE E GÊNERO EM JOVENS E ADULTOS	16
. Resumo	17
. Introdução	18
. Métodos	19
. Resultados	23
. Discussão	27
. Conclusão	31
. Referências	32
III. ARTIGO 2. INFLUÊNCIA DE DIFERENTES MANOBRAS RESPIRATÓRIAS NA INIBIÇÃO VAGAL INDUZIDA PELO EXERCÍCIO SÚBITO	37
. Resumo	38
. Introdução	39
. Métodos	41
. Resultados	46
. Discussão	53
. Conclusão	56
. Referências	58
IV. DISCUSSÃO GERAL	62
V. CONCLUSÕES	67
. Referências	68
VI. ANEXOS	70

LISTA DE ANEXOS

	Página
Artigo 2	
Termo de consentimento	71
Banco de dados	75

LISTA DE FIGURAS

Página

Artigo 1

Figura 1. Correlação parcial do IVC controlada pelo gênero em função da idade. 24

Figura 2. Comparação dos resultados do IVC em homens e mulheres por grupo etário. 26

Artigo 2

Figura 1. Protocolo experimental. 44

Figura 2. Duração (ms) dos intervalos RRA, RRB e RRC obtidos durante o T4s, T4sAI, T4sSC e T4sAE. 46

Figura 3. Comparação entre os resultados de IVC, IVCAI, IVCS e IVCAE. 47

Figura 4. Duração (ms) dos intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (o) de 15 s. 48

Figura 5. IVC, IVCAI, IVCS e IVCAE para cada tercil. 49

Figura 6. Intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (o) de 15s nos indivíduos do primeiro tercil (IVC entre 1,11 e 1,39). 50

Figura 7. Intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (o) de 15s nos indivíduos do segundo tercil (IVC entre 1,40 e 1,69). 51

Figura 8. Intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (o) de 15s nos indivíduos do terceiro tercil (IVC entre 1,70 e 1,98). 52

LISTA DE TABELAS

	Página
Artigo 1	
Tabela 1. Estatística descritiva do IVC por grupo etário.	23
Tabela 2. Valores de referência do T4s.	24
Tabela 3. Comparação das médias do IVC entre os gêneros	25

INTRODUÇÃO

Desde 1900, as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte nos Estados Unidos, com aproximadamente 17 milhões de óbitos anuais no mundo¹, e responsáveis por cerca de 38% de todas as mortes em 2002 (uma a cada 2,6 mortes). Somente nos Estados Unidos, estima-se que aproximadamente 2600 americanos morrem a cada dia (média de uma morte a cada 34 segundos)². Dos 70 milhões de americanos com um ou mais tipos de doença cardiovascular, 27 milhões encontram-se acima dos 65 anos³, com apenas 32% das mortes por doenças cardiovasculares ocorrendo prematuramente, ou seja, antes do 75 anos (expectativa média de vida para o ano de 2002).

Como afirmara o escritor romano Terentius Afer, que vivera nos anos 100 a.C., o envelhecimento por si só já é uma doença. A luz do conhecimento moderno, podemos confirmar a premissa de Terentus através do declínio de todas funções corporais, em particular do desempenho cardiovascular. Na realidade, o desempenho cardiovascular reduzido parece não depender apenas do envelhecimento, e sim da combinação de diversas doenças como, por exemplo, a hipertensão arterial sistêmica, a diabetes melito, a insuficiência cardíaca, das disfunções tireoidianas e outras⁴, que acabam por dificultar a caracterização mais objetiva da associação entre doença cardiovascular e envelhecimento. A questão torna-se ainda mais complicada pelo fato dos processos degenerativo e de declínio funcional não ocorrerem de modo uniforme e generalizado; pelo contrário, diferentes componentes do sistema

cardiovascular podem ser afetados de modo bastante heterogêneo com a idade⁴. A seguir, atendendo aos objetivos dessa dissertação, atenção particular será dada aos componentes do sistema nervoso autônomo (SNA) com o envelhecimento, especialmente aos ramos simpático e parasimpático e suas associações com as doenças cardiovasculares com avançar da idade.

A função cardíaca é modulada pelo SNA (isto é – sistema nervoso simpático e parasimpático), que atua através de receptores adrenérgicos e muscarínicos, respectivamente. Existem pelo menos nove subtipos de receptores adrenérgicos e cinco subtipos de receptores muscarínicos⁵. Nos últimos anos, diversos estudos vêm buscando cada vez maiores associações entre determinadas funções cardíacas e subtipos específicos de receptores, de modo a melhor compreender potenciais alvos para tratamentos farmacológicos das doenças cardiovasculares⁵. Não faz parte do escopo desta dissertação aprofundar os conhecimentos sobre a presença e função desses subtipos de receptores autonômicos no coração humano. No entanto, desperta interesse, o grau de responsividade autonômica com o processo de envelhecimento.

Diversos estudos^{6,7} em modelos animais, principalmente em ratos, vem demonstrando uma redução clara da responsividade cardíaca após estimulação β adrenérgica (β -AR) com a idade, principalmente em função de alteração na cadeia de reações pós-sinápticas entre os receptores β -AR, a proteína G e a adenilciclase (AC). Em outras palavras, parece ocorrer uma alteração entre as densidades de proteína G excitatória (Ge) e inibitória (Gi), levando a um prejudicado funcionamento da AC, que por sua vez sinaliza os

sinais efetores ao retículo sarcoplasmático, proteínas contráteis e canais de sódio, preservando desta forma o inotropismo e cronotropismo cardíaco⁷. Por outro lado, estudos vêm mostrando um aumento na concentração de noradrenalina plasmática em indivíduos idosos, quando comparados aos seus pares mais jovens⁸⁻¹⁰. Essa maior concentração revela o aumento da atividade simpática com a idade e, por conseguinte o maior risco de doenças cardiovasculares e morte súbita^{11,12}. Em adendo, o aumento da concentração de noradrenalina plasmática parece induzir uma desensibilização dos β -AR, o que pode explicar também sua menor responsividade.

Em contrapartida, poucos estudos verificaram in vitro e in vivo, as modificações dos receptores muscarínicos, em especial o subtipo M2, com a idade. Estudos, muitas vezes conflitantes, após infusão de agonistas muscarínicos ou através da ativação vagal direta, já relataram redução^{13,14}, não modificação¹⁵ ou até mesmo o aumento^{16,17} da frequência cardíaca (FC) em ratos idosos quando comparados aos mais jovens. No entanto, diversos autores identificaram uma redução da atividade parasimpática em função de uma menor densidade dos receptores muscarínicos do subtipo M2, principalmente no átrio direito^{18,19}. Brodde et al.²⁰ observaram a densidade e função dos receptores M2 no átrio direito de 39 pacientes de diferentes idades (5 dias a 76 anos), verificando uma associação inversamente significativa ($r = -0,39$; $p = 0,01$) na densidade dos receptores com a idade dos pacientes. Em adendo, a redução com a idade do número e responsividade dos receptores M2, pode estar associada a conhecida redução na sensibilidade baroreflexa

(SBR), em indivíduos idosos e doentes²¹⁻²⁵, como no caso da insuficiência cardíaca e por conseguinte, a um risco aumentado de mortalidade²⁶.

Motivo também de nosso interesse, a diferença entre o comportamento autonômico em função do gênero parece estar ainda menos estabelecida. Sabe-se que as mulheres geralmente apresentam maior longevidade do que os homens²⁷. Isso pode ser explicado em função da maior preservação da responsividade à estimulação β -AR cardíaca²⁸. Abdel-Rahman²⁹, através da estimulação com fenilefrina e nitroprussida (respostas bradicardicas e taquicardiacas, respectivamente), revela que ratas fêmeas apresentam maior preservação da atividade dos receptores muscarínicos com o avançar da idade, quando comparadas aos seus pares de ratos masculinos. Em outras palavras, há indícios de uma maior integridade vagal em mulheres com o envelhecimento.

Com a compreensão da biologia molecular sobre a interação do SNA e a idade, bem como suas implicações clínicas para a doença cardiovascular, nas últimas décadas, alguns autores propuseram³⁰⁻³⁴ e estabeleceram os valores de referência em função da idade e gênero³⁵⁻⁴² de diversos testes simples e não-invasivos para avaliação do SNA cardiovascular. A arritmia sinusal respiratória, manobra de Valsalva, teste ortostático, "handgrip", sensibilidade baroreflexa e análises da variabilidade da FC no domínio do tempo e da frequência são alguns dos procedimentos que objetivam a avaliação, na maior parte das vezes, simultânea dos ramos simpático e parasimpático do SNA. No entanto, em função da limitada padronização dos métodos utilizados, bem

como das formas de análises dos resultados, assim como, as baixas concordância e reprodutibilidade⁴³ de vários dos métodos, limitam e dificultam a interpretação dos resultados. Deste modo, o uso consensual dos valores de referência em função da idade acaba por ficar limitado na prática clínica, despertando nosso interesse na presente dissertação.

Dentro dessa grande área de pesquisa, Araújo et al.⁴⁴ propuseram e validaram um protocolo denominado teste de exercício de 4 segundos (T4s), que objetiva avaliar, reflexa e isoladamente, o tônus vagal cardíaco através do transiente inicial da FC em um exercício dinâmico súbito, realizado em apnéia. Basicamente, o T4s consiste em pedalar, o mais rápido possível, um cicloergômetro sem carga, do 4^o ao 8^o segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. Durante todo o procedimento registra-se um traçado eletrocardiográfico a uma velocidade de 25 mm/s de onde são selecionados e medidos com uma resolução de 10 ms, dois intervalos RR, o mais longo imediatamente antes ou o primeiro do exercício, o que for mais longo, e o mais curto durante o exercício. A razão entre estes dois intervalos origina o índice vagal cardíaco (IVC) que representa a magnitude da resposta de aceleração da FC devida exclusivamente à retirada vagal. Este teste, validado farmacologicamente, e com alta fidedignidade⁴⁵, vem sendo aplicado nas áreas de investigação clínica e de Medicina do Exercício, demonstrando ser extremamente útil, não só como um instrumento de diagnóstico⁴⁶⁻⁴⁸, como também no acompanhamento longitudinal da atividade vagal cardíaca⁴⁹.

Mecanicamente, podemos afirmar que o T4s avalia independentemente, três reflexos distintos, um provocado pela inspiração ao

início da manobra, outro pela apnéia e um último pelo exercício. Dessa forma, o teste avalia a dinâmica do ajuste autonômico vagal cardíaco, primeiro pela entrada da atividade vagal provocada pela apnéia inspiratória e, segundo, pela retirada vagal provocada pelo exercício. A seguir, interesse particular será dado nos dois primeiros reflexos provocados pela a manobra do T4s.

As oscilações entre os intervalos RR, que ocorrem simultaneamente com a atividade respiratória, são um fenômeno fisiológico denominado arritmia sinusal respiratória (ASR), onde observamos um aumento na duração dos intervalos RR no início da fase expiratória até o início da fase inspiratória e uma diminuição a partir do início da inspiração que se prolonga até o início da expiração. Atualmente, sabe-se que a atividade dos motoneurônios vagais pré-ganglionares é ritmicamente inibida por dois mecanismos respiratórios: atividade dos neurônios inspiratórios centrais e atividade dos receptores pulmonares de estiramento de adaptação lenta, ambos atuantes durante a fase inspiratória do ciclo respiratório⁵⁰.

Durante a inspiração, os motoneurônios vagais são refratários a impulsos excitatórios provenientes de barorreceptores arteriais, quimiorreceptores arteriais e fibras C ventriculares. Portanto, apenas durante a expiração, a completa expressão desses estímulos excitatórios pode ser observada, causando assim a bradicardia. Em suma, a atividade respiratória altera fasicamente os potenciais de membrana dos motoneurônios vagais e continuamente modula a responsividade à entrada de estímulos⁵⁰.

Por outro lado, a apnéia que ocorre após a máxima inspiração, durante o T4s, parece constituir parte do reflexo de mergulho (diving reflex), presente nos mamíferos, que consiste basicamente da diminuição da FC, por aumento da atividade vagal cardíaca e redistribuição do fluxo sanguíneo, desencadeados pela exposição abrupta da face ou partes do corpo à imersão ou ao frio. Temos então um aumento da atividade simpática periférica, vasoconstrição periférica seletiva e vasodilatação nos leitos vasculares cerebral e coronariano, o que resulta no aumento da pressão arterial sistêmica priorizando, em última análise, a oferta de oxigênio para os órgãos nobres⁵¹. Sendo assim, parece-nos que o mecanismo envolvido na bradicardia, observada logo após a apnéia, parece ser atribuído à ativação central direta dos motoneurônios vagais (mecanismo de up-regulation).

Deste modo, considerando que a atividade vagal cardíaca é afetada pela respiração, através de um complexo mecanismo neural de controle fisiológico sobre o coração, observado através da modulação bifásica da FC, e que a taquicardia observada durante o exercício pode também ser influenciada pelo padrão respiratório e a duração da apnéia, o interesse em observar a resposta de diferentes manobras respiratórias sobre o reflexo vagal cardíaco durante o T4s, se faz presente.

Sendo assim, apesar da simplicidade da execução do T4s, do custo relativamente baixo para sua realização, bem como de sua fidedignidade alta, ainda não se conhece seus valores de referência em função da idade e do

gênero, nem tão pouco a influência de diversas manobras respiratórias sobre a aceleração da FC induzida pelo exercício durante o teste.

Deste modo, conduzido pelas lacunas científicas expostas no texto e em uma perspectiva de consolidação e ampliação do uso clínico do T4s, a referida dissertação é constituída por dois estudos, sendo ambos originais.

OBJETIVOS GERAIS

A presente dissertação se propõe a analisar alguns aspectos metodológicos do T4s e determinar seus valores de referência por idade e gênero, consolidando e ampliando a aplicação clínica do procedimento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar os valores de referência do T4s em função da idade e gênero.
2. Determinar a influência de diferentes manobras respiratórias na inibição vagal induzida pelo exercício súbito.

REFERÊNCIAS

1. Smith SC, Jr., Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, Wood DA, Alderman M, Horgan J, Home P, Hunn M, Grundy SM. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004; 109:3112-21.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2005 - update.
3. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2002.
4. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95:2591-7.
5. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; 51:651-90.
6. Bohm M, Dorner H, Htun P, Lentsche H, Platt D, Erdmann E. Effects of exercise on myocardial adenylate cyclase and Gi alpha expression in senescence. *Am J Physiol* 1993; 264:H805-14.
7. Roth DA, White CD, Podolin DA, Mazzeo RS. Alterations in myocardial signal transduction due to aging and chronic dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1998; 84:177-84.
8. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ. Plasma noradrenaline increases with age. *Nature* 1976; 261:333-5.

9. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990; 70:963-85.
10. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87:631-6.
11. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294:1165-70.
12. Levy MN, Schwartz PJ. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical applications.: Armonk: Future, 1994.
13. Rothbaum DA, Shaw DJ, Angell CS, Shock NW. Age differences in the baroreceptor response of rats. *J Gerontol* 1974; 29:488-92.
14. Kelliher GJ, Conahan ST. Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with age. *J Gerontol* 1980; 35:842-9.
15. Elfellah MS, Johns A, Shepherd AM. Effect of age on responsiveness of isolated rat atria to carbachol and on binding characteristics of atrial muscarinic receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:873-7.
16. Ferrari AU, Daffonchio A, Gerosa S, Mancina G. Alterations in cardiac parasympathetic function in aged rats. *Am J Physiol* 1991; 260:H647-9.
17. Su N, Narayanan N. Enhanced chronotropic and inotropic responses of rat myocardium to cholinergic stimulus with aging. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70:1618-24.
18. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med* 1983; 75:249-58.

19. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve* 1990; 13:152-7.
20. Brodde OE, Konschak U, Becker K, Ruter F, Poller U, Jakubetz J, Radke J, Zerkowski HR. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest* 1998; 101:471-8.
21. Collins KJ, Exton-Smith AN, James MH, Oliver DJ. Functional changes in autonomic nervous responses with ageing. *Age Ageing* 1980; 9:17-24.
22. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 73:413-67.
23. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancina G. Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol* 1995; 268:H1606-12.
24. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996; 76:193-244.
25. Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993; 73:725-64.
26. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:945-9.
27. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-90.
28. Takagi G, Asai K, Vatner SF, Kudej RK, Rossi F, Peppas A, Takagi I, Resuello RR, Natividad F, Shen YT, Vatner DE. Gender differences on

- the effects of aging on cardiac and peripheral adrenergic stimulation in old conscious monkeys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H527-34.
29. Abdel-Rahman AA. Gender difference in baroreflex-mediated bradycardia in young rats: role of cardiac sympathetic and parasympathetic components. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77:358-66.
 30. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1973; 2:1354-6.
 31. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973; 4:584-6.
 32. Baldwa VS, Ewing DJ. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br Heart J* 1977; 39:641-4.
 33. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1978; 1:145-7.
 34. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975; 37:882-5.
 35. Bergstrom B, Lilja B, Rosberg K, Sundkvist G. Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. *Clin Physiol* 1986; 6:523-8.
 36. Clark CV, Mapstone R. Age-adjusted normal tolerance limits for cardiovascular autonomic function assessment in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15:221-9.

37. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986; 55:348-54.
38. Vita G, Princi P, Calabro R, Toscano A, Manna L, Messina C. Cardiovascular reflex tests. Assessment of age-adjusted normal range. *J Neurol Sci* 1986; 75:263-74.
39. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol* 1991; 11:277-90.
40. Braune HJ, Geisendorfer U. Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29:179-87.
41. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62:40-4.
42. Tank J, Baevski RM, Fender A, Baevski AR, Graves KF, Ploewka K, Weck M. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2000; 13:268-75.
43. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 2003; 46:330-8.
44. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2:35-40.

45. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9:299-303.
46. Lazzoli JK, Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Acurácia de critérios para vagotonia no eletrocardiograma de repouso de 12 derivações: uma análise com curvas ROC. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8:50-8.
47. Lazzoli JK, Soares PPS, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Electrocardiographic criteria for vagotonia - validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2003; 87:231-6.
48. Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:354-9.
49. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Cardiac vagal activity is still depressed two years after acute myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:S106.
50. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003; 548:339-52.
51. Lindholm P, Sundblad P, Linnarsson D. Oxygen-conserving effects of apnea in exercising men. *J Appl Physiol* 1999; 87:2122-7.

VALORES DE REFERÊNCIA DO TESTE DE EXERCÍCIO DE 4 SEGUNDOS POR IDADE E GÊNERO EM JOVENS E ADULTOS

Palavras-chave: valores de referência, teste de exercício de 4 segundos, idade, frequência cardíaca, tônus vagal.

Ricardo B. Oliveira¹

Lauro C. Vianna¹

Djalma R. Ricardo²

Claudio Gil S. Araújo^{1,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho
2. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
3. CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício

Dr. Claudio Gil S. Araújo
Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX (www.clinimex.com.br)
22031-070 - Rua Siqueira Campos, 93/101- Rio de Janeiro - RJ
cgaraujo@iis.com.br

RESUMO

Ao longo das últimas décadas, foram propostos diversos testes cardiovasculares com objetivo de avaliar a função do sistema nervoso autônomo. Considerando que o aumento da frequência cardíaca nos primeiros segundos do exercício é exclusivamente devido a uma retirada vagal, Araújo et al.¹ propuseram um teste de avaliação do reflexo vagal cardíaco em resposta a quatro segundos de pedalada em um cicloergômetro sem carga, denominado de teste de exercício de 4 segundos (T4s). No presente estudo, são apresentados os valores de referência de um índice adimensional chamado de índice vagal cardíaco (IVC) obtido no T4s, pela razão entre dois específicos intervalos R-R, determinados em um registro contínuo do ECG, em função da idade e gênero, em 1386 indivíduos saudáveis dos 16 aos 80 anos. A correlação parcial controlada pelo gênero observou um declínio significativo do IVC com a idade ($r = -0,30$; $p < 0,001$). Após a divisão da amostra em três grupos etários [grupo I (16-35 anos); grupo II (36-60 anos); grupo III (61-80 anos)] observamos através da ANOVA fatorial, diferenças significativas entre os três grupos, com diferenças mais expressivas entre os grupos II e III ($p < 0,01$). O IVC não é influenciado pelo gênero independentemente da idade ($p > 0,05$). Deste modo, ampliamos as possibilidades de aplicação clínica do T4s em indivíduos com e sem disfunção autonômica.

INTRODUÇÃO

A disfunção do sistema nervoso autônomo é associada a um maior risco de mortalidade em pacientes diabéticos², pós-infarto agudo do miocárdio^{3,4} e em indivíduos de meia-idade e idosos⁵, apresentando uma nítida associação com a idade⁶, principalmente em função de uma reduzida modulação autonômica parasimpática e exacerbada atividade simpática, que potencializam a chance do aparecimento de arritmias cardíacas letais⁷.

Deste modo, ao longo das últimas décadas, diversos testes autonômicos cardiovasculares não-invasivos têm sido utilizados na avaliação de pacientes com disfunção autonômica, sem no entanto apresentarem concordância e reprodutibilidade suficientes para utilização de modo mais amplo⁸. Em adendo, estes testes em geral avaliam simultaneamente os dois ramos do sistema nervoso autônomo e os poucos estudos que determinaram os valores de referência em função da idade e gênero, em sua grande maioria, basearam-se em grupos de pequeno tamanho amostral⁹⁻¹⁴, fatos que podem comprometer a interpretação dos resultados e a validade externa do procedimento.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é determinar os valores de referência em função da idade e gênero do T4s, previamente validado farmacologicamente para a avaliação isolada do reflexo vagal cardíaco¹ e com fidedignidade alta¹⁵, baseado em um grande grupo amostral de indivíduos saudáveis dos dois gêneros.

MÉTODOS

Amostra

Este estudo analisou retrospectivamente, um total de 1386 indivíduos (838 homens), com idade variando entre 16 e 80 anos, submetidos voluntariamente, a uma avaliação médico-funcional ou autonômica ao longo dos últimos 15 anos em nosso laboratório [instituição privada (n=868)] e no Laboratório de Exercício do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro [instituição pública (n=518)]. De acordo com seus históricos médicos e exames físicos, foram excluídos todos aqueles que apresentaram doenças cardiovasculares, diabetes melito, doenças respiratórias e/ou que utilizavam medicações que agissem diretamente sobre o sistema nervoso autônomo.

Teste de exercício de 4 segundos – T4s

O T4s foi previamente validado farmacologicamente¹ para a avaliação isolada da atividade vagal cardíaca através da análise do transiente inicial da frequência cardíaca (FC) (transição repouso-exercício). Possui custo e complexidade muito baixos e vem sendo aplicado em diversos estudos fisiológicos e clínicos nas últimas duas décadas¹⁶⁻¹⁹. Em termos práticos, o T4s consiste em pedalar o mais rápido possível, um cicloergômetro (Monark, Suécia, ScottCare, Estados Unidos ou EC-1600-Cat Eye, Japão) sem carga, do 4^o ao 8^o segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. São

dados quatro comandos verbais das ações a serem realizadas sucessivamente a cada quatro segundos: (a) inspiração máxima e rápida, primariamente pela boca; (b) pedalar o mais rápido possível; (c) parada brusca da pedalada e (d) expiração.

Visando minimizar eventuais respostas antecipatórias aos comandos, os indivíduos não visualizam o cronômetro ou o eletrocardiógrafo, no qual é obtido um registro contínuo em uma única derivação (Telecust, Siemens, Alemanha ou Cardiolife, Nihon-Koiden, Japão ou ErgoPC Elite versão 3.2.1.5, Micromed, Brasil), usualmente CM5 ou CC5, durante 35 segundos a 25 mm/s de velocidade, iniciado cinco segundos antes do comando verbal para a inspiração máxima.

Para a determinação da magnitude do tônus vagal, são identificados os intervalos RR imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que for mais longo (RRB), e o mais curto durante o exercício, geralmente o último (RRC). A razão entre estes dois intervalos indica o índice vagal cardíaco (IVC), adimensional, obtido pelo $T4s$. Todos os intervalos RR foram medidos por apenas avaliadores com ampla experiência na técnica de identificação dos intervalos RRB e RRC e a na medida da suas durações, com a resolução de 10 ms, seja por inspeção visual com o auxílio de lupas ou utilizando os recursos disponibilizados pelo software.

Estudos anteriores do nosso grupo mostraram que a magnitude do IVC independe da presença ou ausência de resistência oposta ao movimento dos pedais²⁰ e da forma de execução se ativa ou passiva²¹.

Em adendo, a fidedignidade da medida do IVC pelo T4s foi sistematicamente avaliada em estudos anteriores do nosso grupo. Em um deles¹⁵, a fidedignidade intra e interdias do T4s foi avaliada, analisando prospectivamente os resultados de 15 indivíduos (8 mulheres) e 13 indivíduos (6 mulheres) para intra e interdias, respectivamente, considerados assintomáticos, com idade de 28 ± 6 anos (21 a 42). Com o objetivo de determinarmos a fidedignidade interdias, o T4s foi repetido durante cinco dias consecutivos, sempre à mesma hora do dia, enquanto que, para a fidedignidade intradias, o T4s foi realizado em nove tentativas consecutivas realizadas em um dos cinco dias, randomicamente selecionado para cada um dos indivíduos. Em uma segunda análise, a fidedignidade foi também determinada retrospectivamente a partir do resultado de 1699 (8 a 85 anos) indivíduos (613 mulheres), com distintas condições clínicas, que voluntariamente realizaram duas manobras consecutivas do T4s. Esses resultados permitiram concluir que o T4s apresenta alta fidedignidade intra e interdias, expressos pelos elevados coeficientes de correlação intraclassa ($r_i = 0,92$; IC95% = 0,84 a 0,97 e $r_i = 0,77$; IC95% = 0,49 a 0,92, respectivamente), bem como quando analisado em duas manobras para um grupo amostral maior e mais heterogêneo ($r_i = 0,89$; IC95% = 0,88 a 0,90).

Procedimentos para análise dos dados

Inicialmente, avaliamos a relação do IVC com a idade e a seguir, comparamos os resultados do IVC entre homens e mulheres. Posteriormente, dividimos a amostra em grupos etários a cada cinco anos. Após a análise preliminar dos dados, optamos por realizar uma nova forma de subdivisão, estabelecendo três grupos etários específicos (grupo I – 16 a 35 anos; grupo II – 36 a 60 anos e grupo III - 61 a 80 anos), quando então foi feita uma nova análise comparativa em função da idade.

Análise estatística

Os valores de referência em função da idade para o T4s foram expressos em média \pm erro padrão da média e percentis (P_{95} , P_{90} , P_{75} , P_{50} , P_{25} , P_{10} e P_5). Para quantificar a associação entre o IVC e a idade, foi realizada uma correlação parcial controlada pelo gênero. Para a comparação entre as médias do IVC entre homens e mulheres foi utilizado o teste-t para amostras independentes. Para a comparação entre as médias do IVC entre os grupos I, II e III foi utilizada a análise de variância (ANOVA) fatorial 2x3, tendo como primeiro fator o gênero e o segundo, os grupos etários. Para todos os resultados foi aceito um nível de significância de $p < 0,05$ e intervalos de confiança de 95%. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 11 (SPSS, Chicago, EUA).

RESULTADOS

A tabela 1 descreve os resultados do IVC para cada um dos grupos etários, bem como para toda a amostra, onde é possível observar uma estabilidade do IVC até aproximadamente os 35 anos de idade, uma pequena redução daí até os 50 anos e a seguir, uma redução mais pronunciada dos valores.

Os valores de referência e percentis selecionados para cada período de cinco anos de idade em 1386 indivíduos saudáveis para o T4s, são apresentados na tabela 2.

Tabela 1.
Estatística descritiva do IVC por grupo etário .

	n	Média	DP	EPM	Intervalo de confiança da média a 95%	
					Inferior	Superior
16-20	86	1,49	0,26	0,03	1,43	1,54
21-25	155	1,51	0,28	0,02	1,47	1,56
26-30	95	1,51	0,22	0,02	1,46	1,55
31-35	138	1,49	0,25	0,02	1,45	1,53
36-40	192	1,47	0,25	0,02	1,43	1,50
41-45	181	1,44	0,20	0,01	1,41	1,47
46-50	166	1,43	0,24	0,02	1,39	1,46
51-55	133	1,37	0,20	0,02	1,34	1,41
56-60	98	1,35	0,20	0,02	1,31	1,39
61-65	67	1,28	0,17	0,02	1,23	1,32
66-70	28	1,23	0,17	0,03	1,16	1,29
71-75	30	1,21	0,13	0,02	1,17	1,26
76-80	17	1,23	0,14	0,03	1,16	1,30
Total	1386	1,43	0,24	0,01	1,42	1,44

DP: desvio padrão; EPM: erro padrão da média.

Tabela 2.

Valores de referência do T4s.

n	Idade (anos)	Média*	EPM*	Percentil (IVC)						
				5	10	25	50	75	90	95
86	16-20	1,50	0,02	1,15	1,20	1,30	1,44	1,62	1,86	1,96
155	21-25	1,53	0,02	1,15	1,19	1,30	1,46	1,70	1,88	2,01
95	26-30	1,52	0,02	1,19	1,24	1,34	1,48	1,67	1,77	1,95
138	31-35	1,49	0,02	1,15	1,18	1,31	1,46	1,65	1,77	1,93
192	36-40	1,48	0,02	1,13	1,17	1,26	1,43	1,64	1,82	1,93
181	41-45	1,46	0,02	1,18	1,21	1,28	1,40	1,58	1,74	1,82
166	46-50	1,44	0,02	1,11	1,17	1,27	1,38	1,54	1,73	1,86
133	51-55	1,36	0,01	1,11	1,15	1,23	1,36	1,48	1,59	1,63
98	56-60	1,36	0,02	1,09	1,13	1,21	1,34	1,44	1,57	1,72
67	61-65	1,28	0,01	1,06	1,09	1,16	1,24	1,34	1,48	1,61
28	66-70	1,25	0,02	1,04	1,06	1,12	1,17	1,36	1,46	1,58
30	71-75	1,22	0,01	1,04	1,05	1,10	1,20	1,31	1,40	1,46
17	76-80	1,22	0,01	1,03	1,05	1,12	1,22	1,29	1,38	1,44

* Média e EPM (erro padrão da média) referentes aos percentis.

Observamos na figura 1, através da análise da regressão linear, uma redução modesta, porém significativa ($r^2 = 0,09$; $p < 0,001$) do IVC com a idade. Para a amostra como um todo, não foram observadas diferenças significativas entre os homens e mulheres, apesar do grande tamanho da amostra ($p = 0,098$) (Tabela 3).

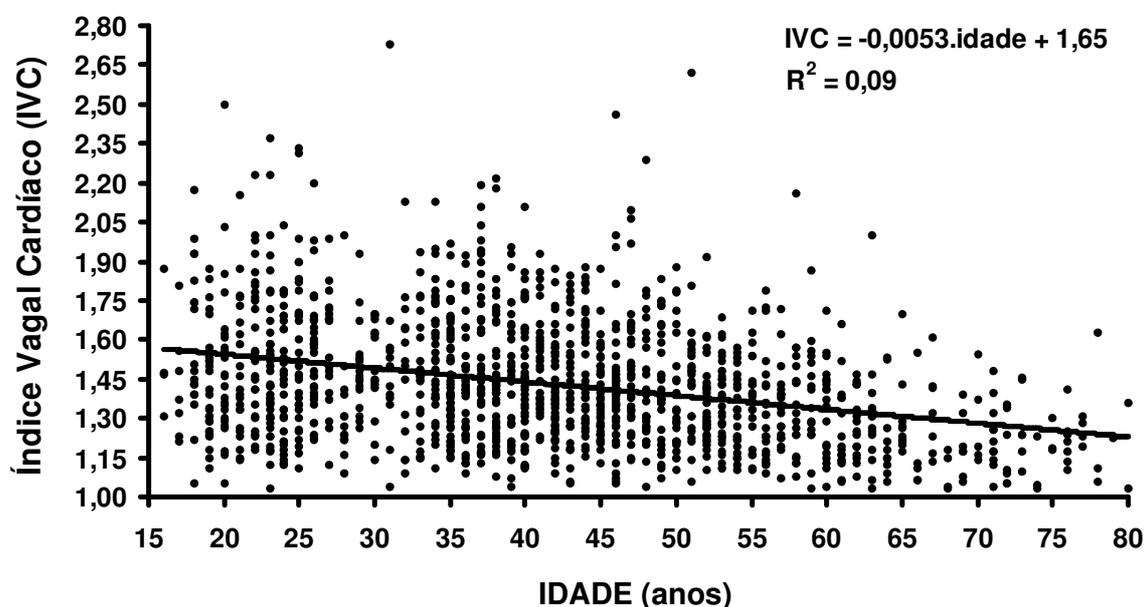


Figura 1. Correlação parcial do IVC controlada pelo gênero em função da idade.

Tabela 3

Comparação do IVC entre os gêneros (n = 1386).

	Gênero	N	Média	DP	EPM	P	IC95%
IVC	Homens	838	1,44	0,25	,009	,098	-0,004 a 0,047
	Mulheres	548	1,42	0,22	,009		

DP: desvio padrão; EPM: erro padrão da média; IC95%: intervalo de confiança da diferença a 95%

Analisando a apresentação dos diversos pontos na Figura 1, fica clara a redução linear do IVC com a idade. No entanto, apesar do IVC variar inversamente e de modo linear com a idade, o tamanho amostral elevado impede uma previsão do IVC com margem adequada e clinicamente relevante a partir exclusivamente da idade. Sendo assim, dentre as diversas estratégias matemáticas disponíveis para lidar com essa questão, pareceu-nos mais apropriado dividirmos a amostra em três grupos etários, para melhor avaliar o comportamento do IVC com a idade e gênero. A Figura 2 evidencia uma redução significativa do IVC com o aumento da idade dentre os três grupos etários ($p < 0,01$), com uma redução mais expressiva podendo ser observada através das diferenças entre os grupos II (36-60 anos) e III (61-80 anos). Nas três faixas etárias, a comparação entre os gêneros não apresentou diferenças significativas ($p > 0,05$).

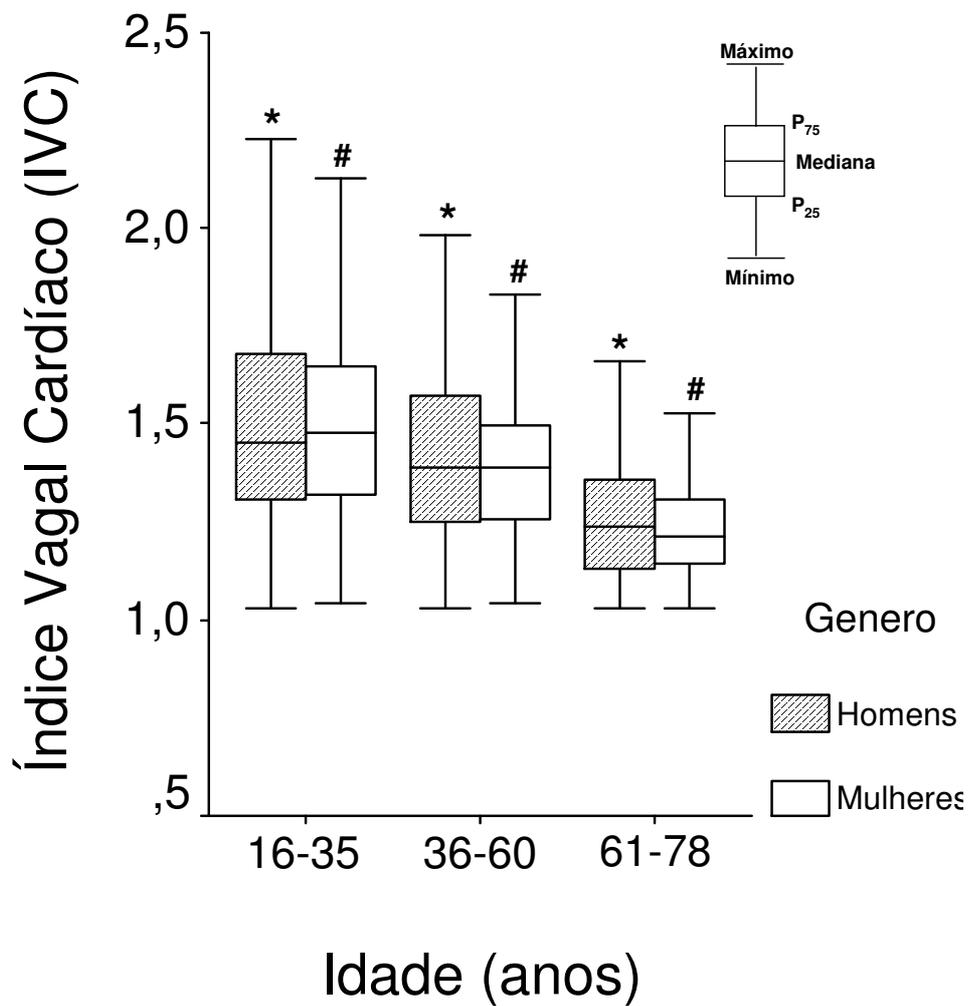


Figura 2. Comparação das médias entre homens e mulheres por grupo etário. #: diferenças significativas entre homens em cada grupo etário ($p < 0,01$). *: diferenças significativas entre mulheres em cada grupo etário ($p < 0,01$).

DISCUSSÃO

Nosso estudo é aquele no qual se utilizou o maior tamanho amostral para a determinação dos valores de referência de um procedimento destinado a testar a função autonômica cardiovascular, e o primeiro baseado em um teste que avalia isoladamente o reflexo vagal cardíaco, previamente validado com bloqueio farmacológico e com comprovada fidedignidade intra e interdias.

Muitos autores utilizam-se dos mais diversos testes de função autonômica para a determinação de valores de referência^{9,11,12,14,22,23} e estabelecimento da associação entre a idade e gênero^{6,13,24,25}, revelando resultados muitas vezes conflitantes e até mesmo contraditórios^{24,26}. Dentre as principais causas que explicam as discrepâncias entre os resultados, podemos citar a falta de padronização dos métodos utilizados⁸, fato que limita a interpretação e a comparação dos resultados entre os estudos. No entanto, ainda assim podemos dizer que independentemente de qual teste autonômico se considera, existe uma associação significativa entre a idade e os índices da atividade autonômica cardiovascular nas mais diversas análises. Por outro lado, uma eventual diferença provocada por gênero na atividade autonômica nos parece menos estabelecida.

Consoante com os nossos resultados, Kaijser et al.²², relatam que, em indivíduos saudáveis, parece haver apenas uma discreta redução da função autonômica até aproximadamente aos 60 anos, ponto no qual observa-se um declínio mais significativo. Igualmente, Piccirillo et al.²⁷, ao dividir sua amostra

em três grupos (abaixo de 44 anos, entre 44 e 64 anos e acima de 64 anos), observaram a associação da idade através da variabilidade da frequência cardíaca no teste de inclinação, relatando uma relativa estabilidade do componente de alta e baixa frequência na análise espectral para os indivíduos abaixo de 44 anos e entre os de 44 e 64 anos, encontrando, diferenças mais acentuadas entre os indivíduos acima de 64 anos. Por sua vez, contraditoriamente, Shannon et al.²⁸, após avaliarem 33 homens saudáveis (9 a 62 anos), o componente de arritmia sinusal respiratória medida através da análise espectral, observaram um declínio significativo dos componentes de alta e baixa frequência apenas até os 30 anos de idade, concluindo então que a arritmia sinusal respiratória não possui uma boa associação com a idade a partir dos 30 anos. Nossos resultados revelaram uma relativa estabilidade do IVC até aproximadamente os 35 anos de idade, uma pequena redução daí até os 50 anos e a seguir, uma redução mais pronunciada dos valores (tabela 1). Em outras palavras, com base em 25 anos de prática clínica, com mais de 4000 T4s realizados tanto em indivíduos doentes como em saudáveis, podemos afirmar que, para implicações clínicas, até aproximadamente aos 50 anos de idade, há uma aparente estabilidade do IVC.

Sob o prisma da biologia molecular, podemos especular que nossos resultados parecem refletir uma redução da densidade e função dos receptores muscarínicos (subtipo M2) com a idade^{29,30}. Nesse sentido, Brodde et al.³¹, observaram uma associação ($r = - 0,39$; $p = 0,01$) entre idade e o número de receptores M2 no átrio direito de 39 indivíduos. Em tese, a redução dos receptores muscarínicos pós-sinápticos M2 pode levar a uma menor resposta

parasimpática, o que pode estar associado ao conhecido aumento do risco de mortalidade com a idade^{32, 33}.

Apenas poucos estudos, com resultados conflitantes, observaram a influência do gênero na modulação autonômica cardíaca. Esses estudos apresentam diversas limitações: alguns se baseiam apenas em um pequeno número de indivíduos saudáveis^{34,35} ou restringem sua amostra em categorias restritas de faixa etária como, por exemplo, adultos de meia idade³⁶⁻³⁸. Interessantemente, Ramaekers et al.³⁹, em estudo realizado em 276 indivíduos saudáveis (135 mulheres) entre 18 e 71 anos, não observaram diferenças significativas no componente de alta frequência (modulação parasimpática) através da análise espectral em Holter de 24 horas. Por outro lado, o componente de baixa frequência (modulação simpática) apresentou diferenças até aos 40 anos de idade com predomínio entre os homens. Na mesma direção, Kuo et al.⁶, relatam em estudo com 1070 indivíduos saudáveis (598 mulheres) entre 40 e 79 anos, que a partir dos 60 anos não foram observadas diferenças significativas entre os componentes de alta e baixa frequência obtidos através da variabilidade da FC no domínio da frequência. No entanto, entre os 40 e 49 anos de idade as mulheres apresentaram maior modulação do componente de alta frequência, enquanto que os homens entre 40 e 59 anos, maior componente de baixa frequência. O fato interessante, é que em ambos os estudos, os homens parecem apresentar maiores modulações autonômicas pelos componentes de baixa frequência (maior atividade simpática) em quase todas as idades até os 50 ou 60 anos quando então se igualam as mulheres. Um possível mecanismo, pode estar associado a maior concentração de

estrogênio nas mulheres, que parece exercer um papel facilitador da função vagal cardíaca⁴⁰, explicando talvez as menores incidência e prevalência de doença arterial coronariana em mulheres pré-menopausa. Nossos resultados não foram capazes de identificar diferenças significativas entre os gêneros para toda a amostra, bem como entre os grupos I, II e III. Uma possível explicação versa sobre a possibilidade do T4s avaliar isoladamente o componente parasimpático da modulação autonômica, indo ao encontro de diversos estudos^{36,39} que revelam diferenças apenas na modulação autonômica simpática entre os gêneros para todas as idades. Considerando que os nossos resultados não evidenciaram diferenças significativas para o gênero, apresentamos os mesmos valores de referência do IVC no T4s para homens e mulheres (Tabela 2), determinando-os apenas em função da idade.

CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Em resumo, este foi o primeiro estudo em que apresentou os valores de referência em função da idade de um procedimento que avalia isoladamente o reflexo vagal cardíaco. Nossos resultados foram baseados em uma grande amostra de indivíduos saudáveis, utilizando o T4s, corroborando a influência linear e negativa da idade sobre o reflexo vagal cardíaco. Deste modo amplia-se a possibilidade de utilização clínica do T4s, principalmente como instrumento diagnóstico naqueles indivíduos com suspeita de disfunção autonômica. Permanece contudo, a necessidade de estudos futuros, para a quantificação mais precisa e objetiva do valor prognóstico do T4s como preditor de mortalidade por todas as causas, muito embora dados preliminares sejam extremamente favoráveis⁴¹.

REFERÊNCIAS

1. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2:35-40.
2. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.
3. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
4. Barron HV, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:461-2.
5. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:899-908.
6. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999; 277:H2233-9.
7. Schwartz PJ, De Ferrari GM. The influence of the autonomic nervous system on sudden cardiac death. *Cardiology* 1987; 74:297-309.
8. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Measures of cardiovascular autonomic nervous

- function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 2003; 46:330-8.
9. Bergstrom B, Lilja B, Rosberg K, Sundkvist G. Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. *Clin Physiol* 1986; 6:523-8.
 10. Clark CV, Mapstone R. Age-adjusted normal tolerance limits for cardiovascular autonomic function assessment in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15:221-9.
 11. Vita G, Princi P, Calabro R, Toscano A, Manna L, Messina C. Cardiovascular reflex tests. Assessment of age-adjusted normal range. *J Neurol Sci* 1986; 75:263-74.
 12. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol* 1991; 11:277-90.
 13. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992; 9:166-75.
 14. Tank J, Baevski RM, Fender A, Baevski AR, Graves KF, Ploewka K, Weck M. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2000; 13:268-75.
 15. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9:299-303.
 16. Knopfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med* 1999; 9:170-6.

17. Lazzoli JK, Soares PPS, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Electrocardiographic criteria for vagotonia - validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2003; 87:231-6.
18. Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:354-9.
19. Ricardo DR, Almeida MB, Franklin BA, Araújo CGS. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness and clinical status. *Chest* 2005; on print.
20. Araújo CGS. Fast "on" and "off" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985; 6:68-73.
21. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Similarities between fast initial heart rate response to arm and leg cycling exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 1993; 13:348.
22. Kaijser L, Sachs C. Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clin Physiol* 1985; 5:347-57.
23. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986; 55:348-54.
24. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62:40-4.
25. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:593-601.

26. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 1997; 80:302-5.
27. Piccirillo G, Fimognari FL, Viola E, Marigliano V. Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt. *Int J Cardiol* 1995; 50:117-24.
28. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253:H874-7.
29. Rothbaum DA, Shaw DJ, Angell CS, Shock NW. Age differences in the baroreceptor response of rats. *J Gerontol* 1974; 29:488-92.
30. Kelliher GJ, Conahan ST. Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with age. *J Gerontol* 1980; 35:842-9.
31. Brodde OE, Korschak U, Becker K, Ruter F, Poller U, Jakubetz J, Radke J, Zerkowski HR. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest* 1998; 101:471-8.
32. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 73:413-67.
33. Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993; 73:725-64.
34. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1700-7.
35. Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M, Kishimoto M, Ozaki H, Tani A, Ueda N, Ishida Y, Kamada T. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am J Physiol* 1996; 271:H303-10.

36. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1936-43.
37. Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P. Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15:1174-83.
38. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Jr., Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 1995; 76:906-12.
39. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19:1334-41.
40. Du XJ, Dart AM, Riemersma RA. Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:485-93.
41. Ricardo DR. Teste de exercício de 4 segundos: aspectos metodológicos e implicações prognósticas (Tese de Doutorado). Rio de Janeiro: Universidade Gama Filho, 2004.

INFLUÊNCIA DE DIFERENTES MANOBRAS RESPIRATÓRIAS SOBRE A INIBIÇÃO VAGAL CARDÍACA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO SÚBITO

Palavras-chave: sistema nervoso autônomo, tônus vagal, exercício, teste de exercício de 4 segundos, frequência cardíaca, apnéia.

Ricardo B. Oliveira¹

Lauro C. Vianna¹

Djalma R. Ricardo²

Marcos B. Almeida³

Claudio Gil S. Araújo^{1,4}

1. Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho
2. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
3. Centro Universitário UNIABEU
4. CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício

Dr. Claudio Gil S. Araújo
Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX (www.clinimex.com.br)
22031-070 - Rua Siqueira Campos, 93/101- Rio de Janeiro - RJ
cgaraujo@iis.com.br

RESUMO

O exercício físico inibe a atividade vagal cardíaca. Para estudar a influência de diferentes manobras respiratórias sobre a inibição vagal induzida pelo início do exercício físico, medido pelo teste de exercício de 4s (T4s), foram avaliados 30 indivíduos saudáveis, submetidos ao protocolo original do T4s e a três outras variações, fundamentalmente respiratórias, do protocolo original: a) T4s com uma apnéia inspiratória máxima de 16 s, sendo 8 s na fase de pré-exercício (AI); b) T4s sem controle respiratório – respiração espontânea (SC); e c) T4s com uma apnéia expiratória máxima de 12 s (AE). O reflexo vagal foi quantificado através da razão entre dois intervalos RR específicos, obtidos em um eletrocardiograma com registro contínuo em uma única derivação (CM5 ou CC5) e denominado de índice vagal cardíaco (IVC). Os resultados (média \pm EPM) para as quatro diferentes manobras foram: IVC ($1,56 \pm 0,05$), IVCAI ($1,55 \pm 0,05$), IVCS (1,63 \pm 0,05) e IVCAE ($1,37 \pm 0,02$). A ANOVA-Bonferroni identificou diferenças apenas entre o IVCAE e IVCAI ($p = 0,009$), IVCS ($p < 0,001$) e IVC ($p = 0,003$). Ao dividirmos a amostra em tercios em função do IVC, pudemos observar que os indivíduos com menor IVC apresentaram atenuação da resposta bifásica da frequência cardíaca (FC) após apnéia inspiratória máxima isolada de 15 s. Concluímos que parece haver influência do reflexo vagal cardíaco na modulação da resposta bifásica da FC após apnéia inspiratória e que a técnica descrita no protocolo original do T4s, i.e. apnéia inspiratória máxima de 12 s, parece ser a opção que melhor discrimina o reflexo vagal cardíaco, com menor variabilidade dentre todas as manobras quando dividida em tercios.

INTRODUÇÃO

A avaliação indireta do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco tem sido alvo de inúmeras investigações científicas nos últimos anos, principalmente devido à elevada associação epidemiológica entre disfunção autonômica e o risco de morte por eventos cardíacos e por todas as causas¹⁻³, primariamente em função da diminuição da atividade vagal cardíaca⁴. Em geral, este tipo de avaliação consiste em aplicar um estímulo ao órgão alvo, no caso em voga o coração e observar sua resposta, através do reflexo autonômico.

Dentro dessa concepção, em 1992, Araújo et al.⁵ propuseram e validaram um protocolo denominado de teste de exercício de 4 segundos (T4s), que objetiva avaliar o ramo parassimpático do SNA, de forma reflexa e isolada, através do transiente inicial da frequência cardíaca (transição repouso-exercício) em um exercício dinâmico súbito do 4° ao 8° segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 s de duração. Este teste, validado farmacologicamente⁵ e com alta fidedignidade⁶, possui custo e complexidade muito baixos e vem sendo aplicado em diversos estudos fisiológicos e clínicos⁷⁻¹⁰.

A atividade vagal cardíaca é afetada pela respiração, através de um complexo mecanismo neural de controle fisiológico sobre o coração¹¹. Isso pode ser exemplificado, pelo comportamento bifásico da FC após uma apnéia inspiratória isolada, onde observamos uma rápida aceleração da FC, seguida por uma desaceleração¹² que, dependendo do tempo de resposta, pode

influenciar a taquicardia durante o exercício, uma vez que poderia ocorrer uma superposição dos reflexos da inspiração e do exercício. Considerando essa interação, há não somente a necessidade de controlar, mas também de estudar melhor a influência da condição respiratória sobre as modificações da FC nesse protocolo de exercício súbito.

Para compreendermos melhor a relação entre a frequência cardíaca e a respiração, decidimos então estudar a influência de diferentes manobras respiratórias no reflexo vagal cardíaco medido pelo T4s, um protocolo validado, bem padronizado e fidedigno.

MÉTODOS

Amostra

Inicialmente 33 indivíduos foram voluntários para a realização dos testes, sendo analisados apenas os dados de 30 indivíduos (20 homens), com média de idade de 29 ± 8 (19 a 64 anos), que preencheram concomitantemente os seguintes critérios de inclusão: a) serem assintomáticos cardiorrespiratórios; b) possuírem prova de função pulmonar normal avaliada pela curva de fluxo-volume¹³ na espirometria (três indivíduos foram excluídos por esse critério); c) não estarem fazendo uso regular de medicações capazes de atuar diretamente sobre o SNA nas 48 horas que antecederam o procedimento. Após uma orientação detalhada e individual de cada um dos procedimentos, todos os indivíduos relataram ter compreendido as ações a serem seguidas, mesmo aqueles com pouca experiência com o protocolo do T4s. Todos foram ainda orientados a não praticarem exercícios físicos no dia da coleta. Com exceção de quatro indivíduos, todos os demais se exercitavam regularmente. Todos leram e assinaram um termo de consentimento específico antes de se submeterem voluntariamente à realização dos procedimentos. O protocolo do estudo foi previamente aprovado pelo comitê de pesquisa institucional.

Protocolos

Apnéia Inspiratória e Expiratória

Todos os indivíduos realizaram duas apnéias máximas de 15 s, uma após inspiração e outra após expiração, ambas com máxima taxa de variação pulmonar¹⁴. Este procedimento teve por objetivo estudar a interação entre a respiração e o comportamento bifásico da FC bem como sua relação com o reflexo vagal cardíaco.

Teste de Exercício de 4 Segundos - T4s

O procedimento foi detalhadamente descrito em outros artigos^{6,9}. Em uma descrição sumária, temos que o T4s foi realizado em um cicloergômetro (EC-1600, Cat Eye, Tokyo, Japão), pedalando o mais rápido possível, sem carga, do 4º ao 8º segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. Foram dados quatro comandos verbais das ações a serem realizadas sucessivamente a cada quatro segundos: (a) inspiração máxima e rápida, primariamente pela boca; (b) pedalar o mais rápido possível; (c) parada brusca da pedalada e (d) expiração¹⁵.

Visando minimizar eventuais respostas antecipatórias aos comandos, os indivíduos não visualizavam o cronômetro ou o eletrocardiógrafo, no qual foi obtido um registro contínuo em uma única derivação (ErgoPC Elite versão 3.2.1.5, Micromed, Brasil), CC5 ou CM5, durante 35 segundos a 25 mm/s de velocidade, iniciado cinco segundos antes do comando verbal para a inspiração máxima.

Especificamente três intervalos RR foram identificados e medidos em uma resolução de 10 ms, utilizando os recursos disponíveis pelo software. Representando a FC de repouso (RRA), medimos o último intervalo RR imediatamente antes do comando de apnéia. Para a determinação da magnitude do reflexo vagal cardíaco, a razão entre dois intervalos RR (RRB/RRC) foi calculada, onde RRB refere-se ao maior intervalo RR imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que for mais longo, e o RRC representa o intervalo RR mais curto durante realização do exercício, geralmente o último (RRC). Essa razão adimensional RRB/RRC, também denominada de índice vagal cardíaco (IVC), é considerada como reflexo da atividade vagal cardíaca, sendo seu valor maior quanto maior for a atividade vagal.

Teste de Exercício de 4 Segundos modificado

Com intuito de determinar a influência de diferentes padrões respiratórios sobre os intervalos RRB, RRC e, por conseguinte, no IVC, foram realizadas três modificações do protocolo original do T4s: a) com uma apnéia inspiratória máxima de 16 s, sendo 8 s na fase de pré-exercício, ao invés de 4 s (T4sAI); b) com padrão respiratório livre e espontâneo (T4sSC); e c) com uma apnéia expiratória máxima de 12 s ao invés da apnéia inspiratória máxima de 12 s (T4sAE). Os respectivos resultados foram expressos pelos seguintes índices vagais cardíacos: IVCAI, IVASC e IVCAE.

Procedimento Experimental

Em uma única visita ao laboratório, cada indivíduo realizou quatro testes, com distintas manobras respiratórias, e duas apnéias inspiratória e expiratória máximas isoladas de 15 s, servindo como seus próprios controles. Os testes foram realizados em uma sala climatizada com temperatura média de $23 \pm 1^\circ\text{C}$ e umidade relativa de $44 \pm 7\%$. A seqüência dos testes foi contra-balanceada. Um intervalo mínimo de dois a três minutos entre os testes foi estabelecido, com objetivo de se retornar próximo à FC de repouso. O protocolo experimental é ilustrado na Figura 1. Todas as medidas dos intervalos RR foram realizadas e analisadas por um único avaliador previamente treinado no uso do software.

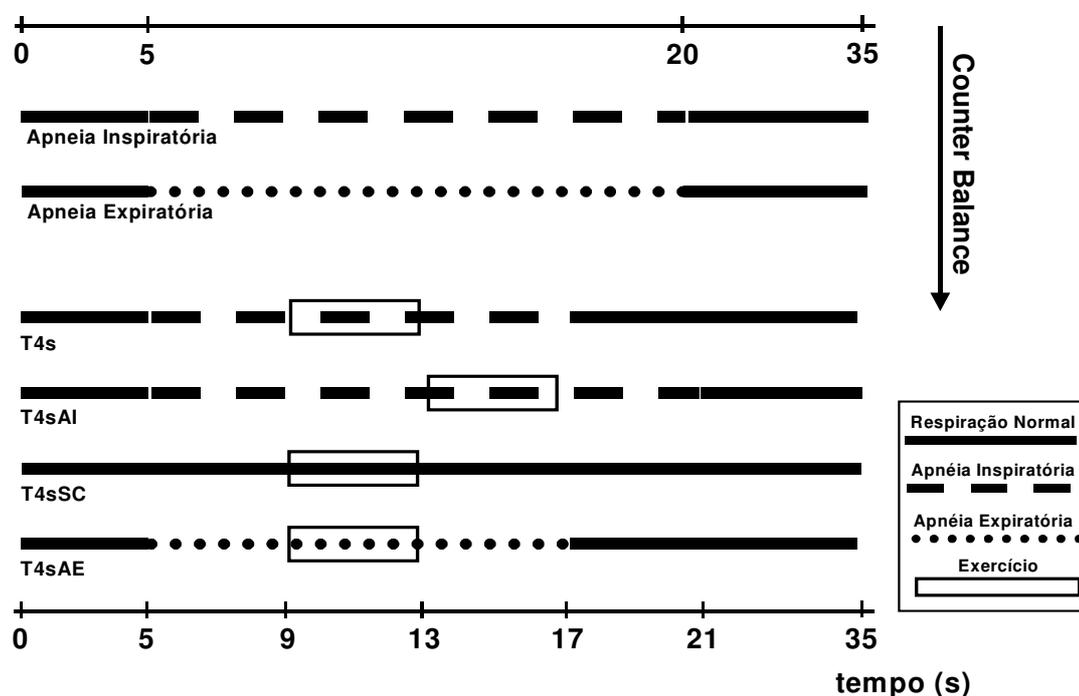


Figura 1 – Protocolo experimental

Estatística

Inicialmente foram testadas a normalidade e esfericidade dos dados, validando a utilização da estatística paramétrica. Para comparação entre as médias do IVC e dos específicos intervalos RR, utilizamos a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguidas quando apropriado pelo post-hoc de Bonferroni. Considerou-se 5% como nível de significância para todos os resultados, utilizando-se o software SPSS versão 11,0 (SPSS, Chicago) para todas as análises.

RESULTADOS

Na figura 2, observamos os intervalos RRA, RRB e RRC, obtidos durante o T4s convencional e suas três modificações.

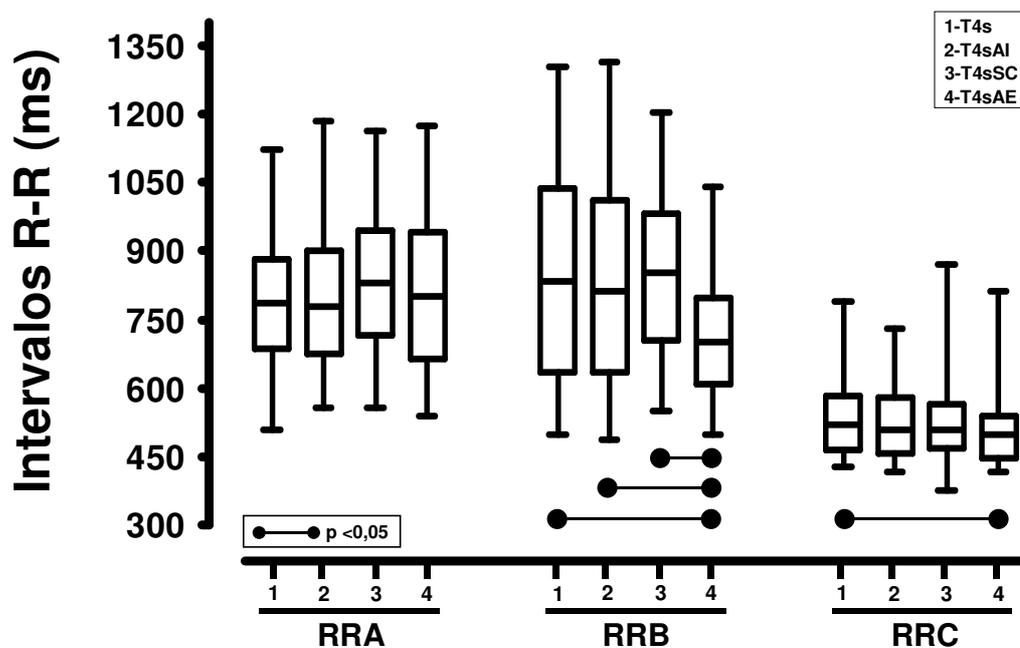


Figura 2 – Duração (ms) dos intervalos RRA, RRB e RRC obtidos durante o T4s, T4sAI, T4sSC e T4sAE.

Comparando o IVC nas quatro situações, a análise de *post-hoc* foi capaz de identificar diferenças apenas entre o IVCAE e os outros três IVC ($p = 0,003$), IVCAI ($p = 0,009$) e IVCSA ($p < 0,001$) (Figura. 3).

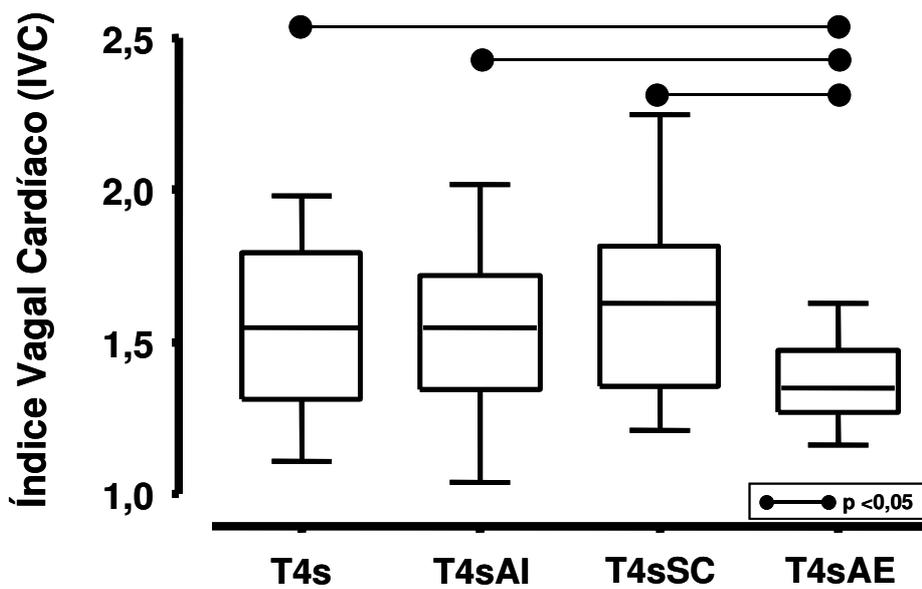


Figura 3 - Comparação entre as médias do IVC, IVCAI, IVCS e IVCAE.

A figura 4 demonstra o comportamento dos intervalos RR a cada segundo durante 15 s de máxima apnéia inspiratória e expiratória, ilustrando o comportamento bifásico da FC, aonde o 4 s é o ponto de maior diferença entre as duas manobras.

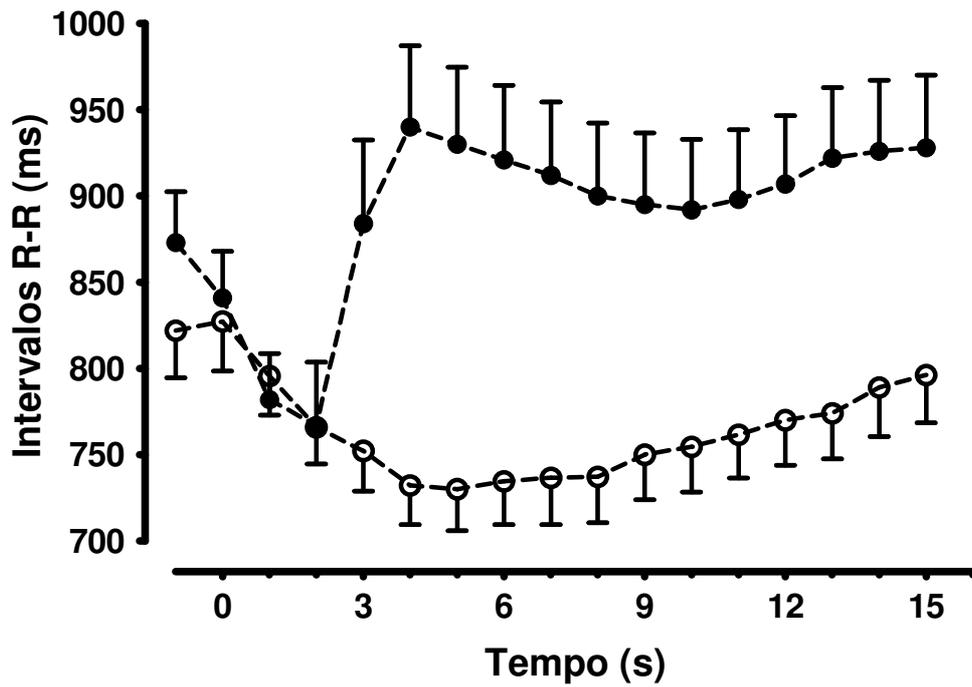


Figura 4 – Duração (ms) dos intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (○) de 15s. Resultados são expressos como média e erro padrão da média.

Em seguida, a amostra foi dividida em tercís em função do reflexo vagal cardíaco, medido pelo T4s, com objetivo de compararmos os IVC nas quatro formas de realização do procedimento (Figura 5).

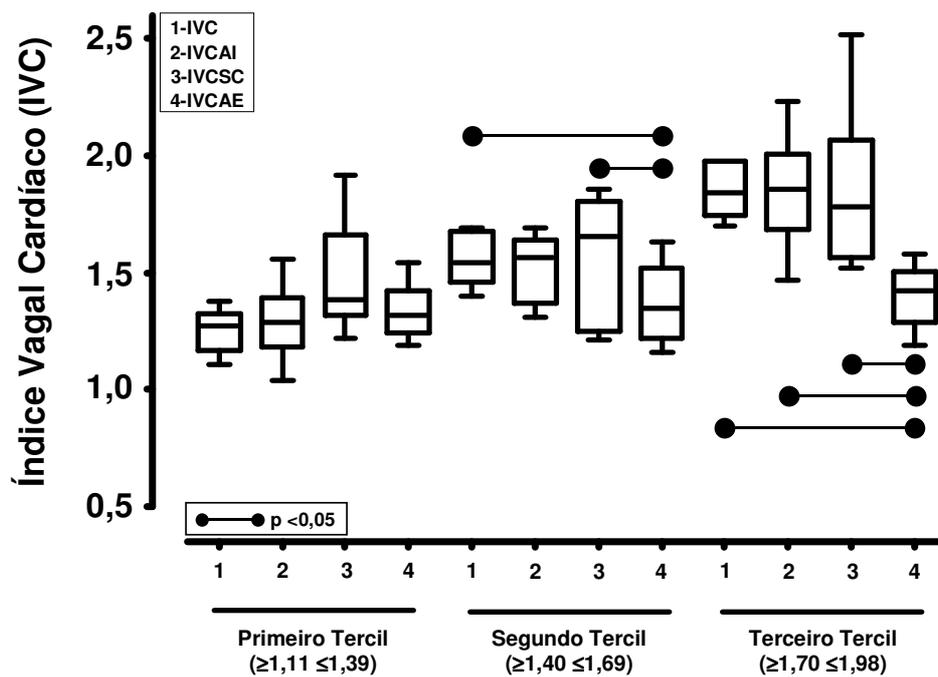


Figura 5 - IVC, IVCAI, IVCSC e IVCAE para cada tercil.

Analisando a amostra ainda em tercís, podemos observar nas figuras 6, 7 e 8, a interação entre as apnéias inspiratória e expiratória, e a resposta bifásica dos intervalos RR, em função do IVC, medido pelo T4s.

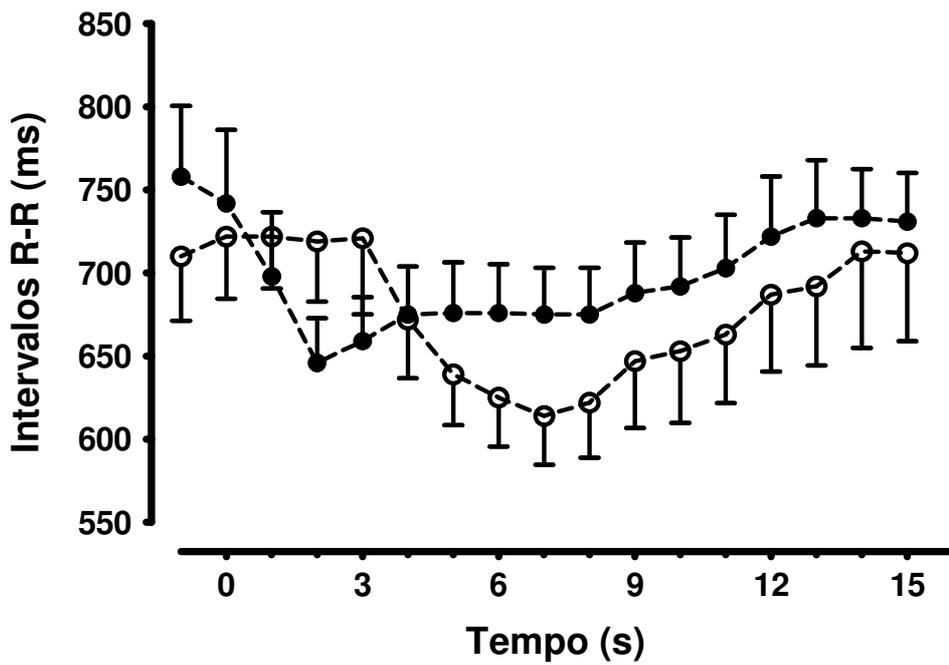


Figura 6 - Intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (○) de 15s nos indivíduos do primeiro tercil (IVC entre 1,11 e 1,39). Resultados são expressos como média e erro padrão da média.

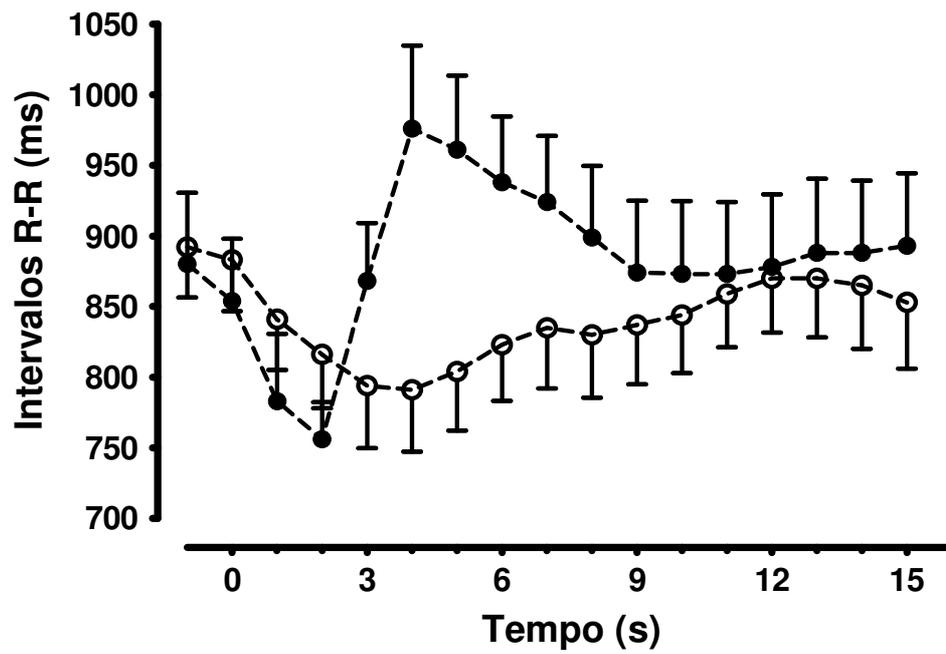


Figura 7 - Média dos intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (○) de 15s nos indivíduos do segundo tercil (IVC entre 1,40 e 1,69). Resultados são expressos como média e erro padrão da média.

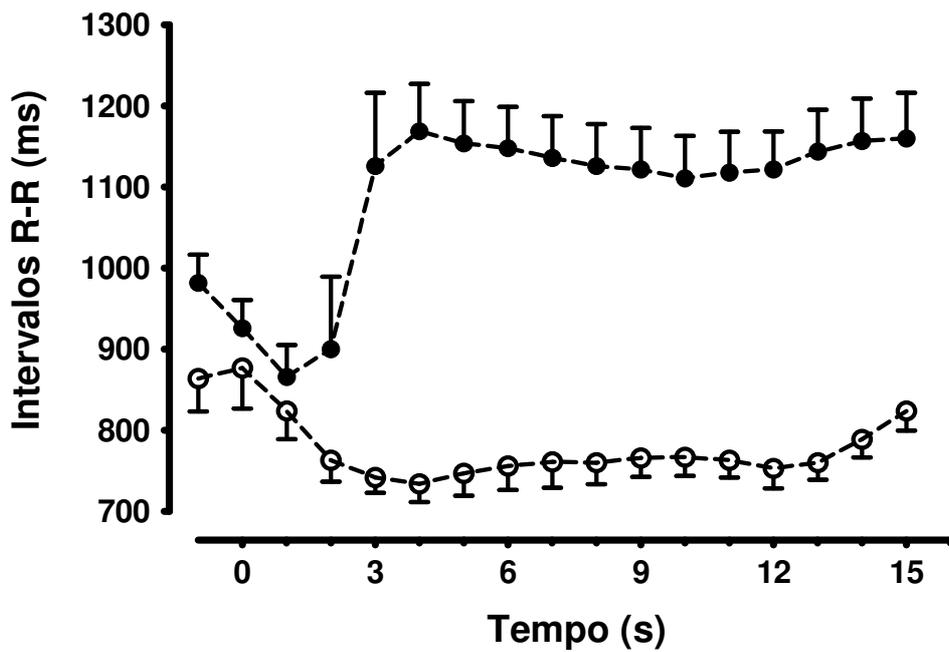


Figura 8 - Intervalos RR durante apnéia inspiratória (●) e expiratória (○) de 15s nos indivíduos do terceiro tercil (IVC entre 1,70 e 1,98). Resultados são expressos como média e erro padrão da média.

DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi determinar a influência de diferentes condições ou manobras respiratórias sobre o reflexo vagal cardíaco medido pelo T4s em indivíduos adultos, aparentemente saudáveis e caracterizados como portadores de espirometria normal. Inicialmente, destacamos que os resultados do IVC obtidos pelo T4s, são consistentes com os esperados para o grupo etário, de acordo com o nosso banco de dados (mais de 4000 resultados de T4s em 25 anos).

Nossos resultados (Figura 3) mostram que o IVC não difere do IVCAI ou IVCS. A ausência de diferenças significativas entre o IVC e o IVCAI pode ser explicada uma vez que, em média, 4 s após a apnéia inspiratória, já era observado um máximo prolongamento do intervalo RR, com uma relativa estabilização de sua duração ($p > 0,05$) até o final dos 12 s do protocolo do T4s (Figura 4). Deste modo, corroborando com os achados de Soares et al.¹⁴ e Mehlsen et al.¹⁶, parece que 4 s de apnéia inspiratória máxima, feita com a maior taxa de variação pulmonar possível, parece ser suficiente e adequada para que tenhamos um máximo prolongamento do intervalo RR.

Por outro lado, ao contrário das expectativas preliminares, não identificamos diferenças significativas entre o IVC e IVCS. Esse resultado pode ser explicado em função do discreto prolongamento dos valores de RRA [(840 ms \pm 26 (média \pm EPM)] durante o T4sSC, quando comparado aos valores de RRA (798 ms \pm 26) ($p = 0,06$) durante o T4s (Figura 2). Assim,

mesmo após apnéia inspiratória do T4s, os valores de RRB ($p=1,00$) e IVC ($p=0,68$) entre os dois testes não diferiram. Apesar da relativa familiarização dos indivíduos com os procedimentos, é possível que um efeito antecipatório, provocado pelo comando verbal da apnéia, tenha sido responsável pelos valores mais baixos de RRA do T4s, quando comparada ao RRA do T4sSC (Figura 2). Contudo, mesmo não encontrando diferenças significativas entre o IVC e o IVCSC, cabe destacarmos a grande variabilidade dos resultados do IVCSC quando dividimos a amostra em tercís, quando comparados aos resultados do IVC (Figura 5). Esta variabilidade pode ser em parte explicada em função dos movimentos cíclicos respiratórios ocorridos e não controlados pelo protocolo durante o T4sSC. Isso revela a importância da padronização - tempo e duração - da apnéia inspiratória máxima conforme sugerida na metodologia original do T4s, uma vez que é possível obter uma menor variabilidade no intervalo RR, resultado do efeito isolado do exercício sobre o reflexo vagal cardíaco.

Ao contrário dos resultados descritos por Soares et al.¹⁴, nossos resultados identificaram diferenças significativas entre o IVC e IVCAE ($p<0,001$). Segundo Mehlsen et al.¹⁶, é observada uma súbita desaceleração, seguida por uma rápida aceleração do intervalo RR tanto na inspiração como na expiração, no entanto, com tempos distintos de resposta para cada padrão respiratório. Nossos resultados mostraram que nos quartos segundos das apnéias inspiratória e expiratória máximas, encontramos os pontos de maior e menor aceleração do intervalo RR (Figura 4), respectivamente, justificando as diferenças encontradas entre os intervalos RRB do T4s e T4sAE ($p=0,001$),

assim como as diferenças entre o IVC e IVCAE. É possível que a ativação das fibras aferentes de estiramento pulmonar seja responsável pela distinta modulação da atividade vagal, expressas pelo IVC e IVCAE¹⁷. Outra possibilidade a ser especulada refere-se a um potencial efeito da apnéia expiratória sobre a concentração de gases ou do pH no sangue. Todavia, acreditamos que poucos segundos de apnéia expiratória não causariam alterações significativas ao equilíbrio ácido-base no sangue, uma vez que em dados anteriores do laboratório, o IVC medido após a apnéia expiratória isolada de 15 s sem exercício foi aproximadamente igual a 1, isto é, sem modificações na duração dos intervalos RR¹⁸.

Ao dividirmos a amostra em tercís, ampliamos a possibilidade de observarmos o comportamento das diferentes manobras respiratórias sobre o IVC, como também a possível influência deste reflexo sobre a modulação bifásica dos intervalos RR ou reciprocamente na FC. Na figura 5, mostramos que entre os indivíduos do primeiro tercís (IVC entre 1,11 e 1,39), as diferenças significativas entre o IVC e o IVCAE desaparecem ($p=0,67$), sugerindo que um menor reflexo vagal cardíaco, medido pelo T4s, parece atenuar a resposta bifásica do intervalo RR após apnéia inspiratória como pôde ser confirmado na figura 6. No entanto, ao compararmos as médias entre o IVC, IVCAI, IVCS e IVCAE no segundo e terceiro tercís (IVC entre 1,40 e 1,98), observamos um comportamento cada vez mais semelhante ao encontrado na amostra como um todo, evidenciando mais uma vez uma possível influência do reflexo vagal cardíaco medido pelo IVC na modulação bifásica da FC (Figuras 7 e 8).

Os mecanismos fisiológicos responsáveis pela interação entre a FC (ou reciprocamente a duração do intervalo RR) e a respiração são discutidos há várias décadas. Distintos mecanismos tem sido propostos, mas na realidade muitos parecem se sobrepor, dentre eles podemos citar: a) ligação neural direta com o sistema nervoso central¹⁹⁻²¹; b) modulação através da sensibilidade barorreflexa^{22,23} e quimiorreflexa²⁴⁻²⁶; c) alterações hemodinâmicas com variações no retorno venoso e na pressão arterial associadas à respiração^{15,27,28} e d) estimulação de receptores de estiramento nos pulmões (fibras aferentes do tipo C) e caixa torácica^{12,17}. Contudo, ainda não se conhece ao certo a participação relativa de cada um desses mecanismos na gênese da resposta bifásica da FC durante apnéia. Nosso estudo traz a tona à discussão sobre a influência da condição autonômica como importante mecanismo da inter-relação entre o coração e o pulmão.

Em síntese, concluímos que: a) para indivíduos adultos, aparentemente saudáveis e com espirometria normal, 12 s de apnéia inspiratória máxima, como descrita no protocolo original do T4s parece ser a opção que melhor discrimina o reflexo vagal cardíaco, com menor variação entre as diferentes manobras respiratórias quando dividida em tercís e com a melhor padronização fisiológica e b) parece haver influência do reflexo vagal cardíaco medido pelo T4s na modulação bifásica da FC após apnéia inspiratória. Deste modo, com mais esta padronização metodológica, amplia-se a potencial aplicabilidade do T4s em situações onde o diagnóstico e prognóstico do reflexo vagal cardíaco são relevantes. Em adendo, abre-se a possibilidade de estudos envolvendo indivíduos com funções ventilatórias anormais ou ainda com disfunções

autônomicas, uma vez que poderíamos observar uma distinta interrelação entre a respiração e FC durante o T4s.

REFERÊNCIAS

1. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
2. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478-84.
3. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-7.
4. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:945-9.
5. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2:35-40.
6. Araujo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9:299-303.
7. Knopfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med* 1999; 9:170-6.

8. Lazzoli JK, Silva Soares PP, Nobrega AC, Araujo CG. Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2003; 87:231-6.
9. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araujo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest* 2005; 127:318-27.
10. Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CG. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:354-9.
11. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003; 548:339-52.
12. Clynes M. Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation. *J Appl Physiol* 1960; 15:863-74.
13. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
14. Soares PP, Nobrega AC, Araujo CG. Initial heart rate transient at dynamic exercise performed in apnea. Influence of the variation rate of previous lung volume. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63:287-92.
15. Nobrega AC, Williamson JW, Araujo CG, Friedman DB. Heart rate and blood pressure responses at the onset of dynamic exercise: effect of Valsalva manoeuvre. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 68:336-40.
16. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol* 1987; 7:115-24.
17. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 2004; 125:683-90.

18. Slonim NB, Hamilton LH. Respiratory Physiology. Saint Louis, MO: Mosby, 1987:26-38.
19. Levy MN, DeGeest H, Zieske H. Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ Res* 1966; 18:67-78.
20. Katona PG, Poitras JW, Barnett GO, Terry BS. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am J Physiol* 1970; 218:1030-7.
21. Joels N, Samueloff M. The activity of the medullary centres in diffusion respiration. *J Physiol* 1956; 133:360-72.
22. Melcher A. Carotid baroreflex heart rate control during the active and the assisted breathing cycle in man. *Acta Physiol Scand* 1980; 108:165-71.
23. Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J Physiol* 1980; 304:489-502.
24. Haymet BT, McCloskey DI. Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during the respiratory cycle in the dog. *J Physiol* 1975; 245:699-712.
25. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci* 2001; 90:47-56.
26. Davidson NS, Goldner S, McCloskey DI. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J Physiol* 1976; 259:523-30.
27. Kitney RI, Fulton T, McDonald AH, Linkens DA. Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man. *J Biomed Eng* 1985; 7:217-24.

28. Freyschuss U, Melcher A. Respiratory sinus arrhythmia in man: relation to cardiovascular pressures. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36:221-9.

DISCUSSÃO GERAL

Os principais objetivos desta dissertação foram apresentar e discutir aspectos metodológicos e fisiológicos do T4s, através da observação de diferentes manobras respiratórias sobre a retirada vagal no início do exercício, bem como a determinação de seus valores de referência por idade e gênero.

No desenvolvimento de um teste fisiológico ou clínico, existe uma seqüência lógica de etapas a serem cumpridas¹. Em primeiro lugar, deve existir um ou mais mecanismos fisiológicos envolvidos. Esses mecanismos devem ser testados e suas existências comprovadas através de manipulações da técnica de execução ou de algumas das variáveis intervenientes. A seguir, devem ser experimentadas diversas formas de realização do procedimento, visando, primariamente, identificar quais são os aspectos que precisam ser cuidadosamente controlados e padronizados, inclusive no que se refere, a aquisição e a medida de resultados. Segue-se então, a fase de aplicação do teste, objetivando consolidar a metodologia de aplicação e de medida dos resultados e assegurando sua exeqüibilidade e segurança, isso é, níveis mínimos ou ausentes de morbidade e de mortalidade. Conforme se acumula experiência na realização do teste, começa a se delinear, baseado nos mecanismos fisiopatológicos, o que são resultados normais ou anormais. A maturação do teste é alcançada quando, os seus resultados podem ser interpretados à luz de um banco de dados, amostralmente forte, permitindo inferir e interpretar efetivamente resultados individuais obtidos com a sua aplicação. O ponto final consiste na caracterização precisa da utilização dos

resultados obtidos como instrumento diagnóstico e, idealmente, também prognóstico de desfechos clinicamente relevantes.

Sendo assim, a presente dissertação amplia o conhecimento do T4s em dois aspectos. O primeiro estudo contribuindo com a montagem cuidadosa de um banco de dados com 1386 indivíduos e o segundo estudo aprofundando o conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos (interação respiração – frequência cardíaca) do método de aplicação do teste.

Valores de referência do T4s – A partir da montagem cuidadosa de um banco de dados com 1386 indivíduos, criteriosamente selecionados, a partir da inspeção criteriosa de inúmeros arquivos, obtidos nos últimos 20 anos de aplicação do T4s e com extremo cuidado para não incluir atletas competitivos² e portadores de enfermidades ou em uso de medicações capazes de afetar o comportamento fisiológico da atividade vagal cardíaca, tornou-se não somente possível identificar a inexistência de distinção por gênero, como também a verdadeira relação do IVC com a idade. Nesse aspecto, a observação esmerada dos resultados plotados na Figura 1 do estudo 1, permitiu identificar a ausência de homocedasticidade na distribuição dos dados e, assim, identificar, as limitações de um modelo de regressão linear, também revelados nos resultados de Shannon, et al.³. Parece-nos, inclusive, plausível, que o mesmo problema ocorra com outras regressões lineares ($y = ax + b$) tão freqüentemente empregadas na fisiologia do exercício, como as relações entre VO₂ máximo e FC máxima com a idade⁴. A pequena magnitude do coeficiente angular da nossa regressão e o baixo coeficiente de determinação encontrado

($r^2 = 0,09$), ainda que significativos, confirmam a nossa impressão de pouca utilidade prática em expressar o IVC como variando linearmente com a idade. Na realidade, nos parece que o melhor delineamento experimental para comprovar uma eventual tendência de queda sistemática com a idade, seria o uso de um acompanhamento longitudinal de uma amostra de indivíduos saudáveis. Por outro lado, parece claro, que indivíduos idosos tendem a possuir um menor IVC. Isso pode ser devido ao fator envelhecimento, mas também pode representar um sinal precoce de enfermidade, ainda não passível de detecção pelos exames clínicos ou laboratoriais e complementares habitualmente utilizados. Sem possibilidade de responder objetivamente essa importante questão, parece adequado, por hora, identificar pontos de quebra ou mudanças abruptas do IVC em função da idade, na montagem dos valores, estatisticamente falando, normais, para diferentes grupos etários. Sendo assim, dividimos nossa amostra em três faixas etárias - 16 a 35, 36 a 60 e > 61 anos, obtendo resultados significativamente distintos entre as mesmas (Figura 2 do estudo 1), indo deste modo, ao encontro de outros estudos^{5,6}. Nossos dados ampliam a possibilidade de aplicação clínica do teste já que, com a existência de um criterioso banco de dados, formado por 1386 indivíduos, a inferência e interpretação de resultados individuais em adultos podem ser realizadas.

Influência de diferentes manobras respiratórias sobre a retirada vagal induzida pelo exercício - Desde o início do desenvolvimento do T4s em meados dos anos 80, ficou clara a necessidade de controlar a fase da respiração. Isso também já era feito em outros testes autonômicos cardiovasculares, como a manobra de Valsalva⁷ e o no teste de

Expiração/Inspiração⁸. Estudo realizado pelo grupo há alguns anos⁹, identificou que uma resposta maior na variação da FC era obtida com a inspiração feita de forma rápida quando comparada à inspiração lenta em quatro segundos. Todavia, esse estudo não analisou outras condições respiratórias potencialmente influenciadoras dos resultados. De acordo com Mehlsen et al.¹⁰, parece que 4 s de apnéia inspiratória máxima são suficientes para garantir o máximo prolongamento dos intervalos RR (Figura 4 do estudo 2), concordando deste modo com nossos resultados, já que não observamos diferenças significativas entre o T4s e T4sAI (Figura 3 do estudo 2), com seus distintos tempos de apnéia inspiratória pré-exercício (4 s e 8 s, respectivamente). Assim, demonstramos que a apnéia inspiratória máxima de 12 s (sendo 4 s pré-exercício) como descrita no protocolo original do T4s parece ser suficiente para que ocorra o máximo prolongamento dos intervalos RR. Com intuito de avaliarmos a necessidade de realização da apnéia como descrita no protocolo original do T4s, observamos ao comparar o T4s e T4sSC, que apesar de não encontrarmos diferenças significativas entre o IVC e IVCS (Figura 3 do estudo 2), provavelmente por efeitos antecipatórios aos comandos de apnéia, os resultados obtidos através do T4s apresentaram menor variabilidade quando a amostra foi dividida em tercís (Figura 5 do estudo 2), talvez em função de um maior controle da apnéia sobre os movimentos cíclicos respiratórios, sugerindo assim, a importância da padronização da apnéia. Finalmente, ampliando ainda mais o conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos envolvidos no T4s e respondendo a importância da apnéia inspiratória ao invés de apnéia expiratória, nossos resultados demonstraram o maior poder discriminativo do T4s quando comparado ao T4sAE, quando a amostra foi dividida em tercís

(Figura 5 do estudo 2). A razão para uma menor discriminação do T4sAE, reside provavelmente no fato de observarmos uma aceleração máxima dos intervalos RR em torno do quarto segundo de apnéia expiratória (Figura 4 do estudo 2), limitando desta forma, a avaliação da dinâmica do ajuste vagal cardíaco com o exercício subsequente a apnéia. Sendo assim, o nosso estudo permitiu a comparação de diferentes manobras e condições respiratória, não somente em termos de magnitude do IVC alcançado, mas também na estabilidade ou reprodutibilidade dos resultados, ampliando ainda mais os conhecimentos mecanísticos e possibilidades de interpretação dos resultados do T4s.

Face ao exposto, sob a perspectiva evolutiva de um teste fisiológico e clínico, esta obra contribui ao permitir inferências e interpretações efetivas de resultados individuais obtidos à luz de um banco de dados, amostralmente forte, como também na melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos durante o teste, permitindo identificar alguns dos aspectos que precisam ser criteriosamente controlados e padronizados.

CONCLUSÕES GERAIS

1. O IVC tende a diminuir de forma linear com a idade, embora sem diferenças significativas para o gênero.
2. Recomenda-se que estudos futuros utilizem delineamentos experimentais longitudinais para comprovarem a queda sistemática do IVC com a idade.
3. O protocolo original do T4s parece ser a opção que melhor avalia a dinâmica do ajuste vagal com exercício.
4. A magnitude do reflexo vagal cardíaco parece estar intimamente associada a modulação bifásica da FC com a respiração.

REFERÊNCIAS

1. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211-77.
2. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – what's the link? *Experimental Physiology* 2002; 87:423-35.
3. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253:H874-7.
4. Wilson TM, Tanaka H. Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H829-34.
5. Kaijser L, Sachs C. Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clin Physiol* 1985; 5:347-57.
6. Piccirillo G, Fimognari FL, Viola E, Marigliano V. Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt. *Int J Cardiol* 1995; 50:117-24.
7. Bartlett D, Jr. Effects of Valsalva and Mueller maneuvers on breath-holding time. *J Appl Physiol* 1977; 42:717-21.
8. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983; 54:961-6.
9. Soares PPS, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Transiente inicial de frequência no exercício dinâmico realizado em apnéia. Influência da taxa de variação do volume pulmonar precedente. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63:287-92.

10. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol* 1987; 7:115-24.

ANEXOS ESTUDO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AVALIAÇÃO E TESTE DE EXERCÍCIO

Em alguns minutos, por sua solicitação, o Sr. (Sra.) estará sendo submetido(a), a um teste de exercício de 4 segundos (T4s) em cicloergômetro. Antes de iniciar o teste de exercício propriamente dito, o avaliador lhe entrevistará. Serão também realizadas medidas antropométricas, como peso corporal e estatura.

Encerrada essa etapa, será realizada cinco variações do T4s, originalmente proposto por Araujo et. al 1992. Trata-se de um teste que mede a integridade dos reflexos cardíacos, pedalando rapidamente sem carga no ciclo durante apenas quatro segundos com respiração controlada. Ocasionalmente, o teste poderá ser interrompido, caso o avaliador julgue apropriado ou necessário.

Para o teste, normalmente serão colocados três eletrodos descartáveis em seu tórax, que ligados a um monitor cardíaco permitirão a observação e o registro do seu eletrocardiograma de esforço e a determinação da sua frequência cardíaca. Para que sua monitorização cardíaca tenha a melhor qualidade possível é necessária uma preparação cuidadosa da pele aonde serão colocados os eletrodos (para retirar a oleosidade da pele e a camada superficial de células mortas). Esta preparação da pele pode gerar um leve desconforto que é normalmente passageiro. Em raras ocasiões, pode ser necessária a raspagem de pêlos do tórax, apenas nas regiões a serem

colocados os eletrodos, a qual será realizada com aparelho de barbear descartável.

Caso necessário, sua pressão arterial poderá ser aferida em repouso, em intervalos de tempo regulares, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (um manguito colocado em seu braço será inflado regularmente para a aferição de pressão arterial). Para que sua respiração se realize apenas pelo bucal, poderá ser instalado um vedador de nariz, que impedirá sua respiração pelas narinas.

Normalmente ocorrem alterações fisiológicas nos sistemas cardiovasculares e respiratórios durante o esforço, que podem ser percebidas como uma aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço. Dor muscular, durante ou após o teste, também pode ocorrer no teste, principalmente se não há o hábito de fazer exercício. Um copo de água estará também a sua disposição ao término do exame. Em raras situações, certas anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio no coração (isquemia miocárdica esforço-induzida).

Todo esforço será feito para minimizar estes riscos através da avaliação das informações preliminares relacionadas ao seu estado de saúde e pela observação atenta de qualquer anormalidade durante o teste de exercício.

Equipamento de emergência e pessoal treinado estarão disponíveis para combater qualquer anormalidade que possa surgir. Contudo, é de sua responsabilidade informar ao avaliador sobre seu estado de saúde atual e progresso, uso ou interrupção de medicações, assim como sinais ou sintomas que já tenha experimentado durante o exercício ou atividade física (principalmente dor no peito, falta de ar ou tonteira). Qualquer alteração percebida durante a presente avaliação também deverá ser prontamente informada ou sinalizada à equipe que lhe assiste.

Sua permissão para realizar esta avaliação é voluntária. Ressaltamos que o Sr. (Sra.) está livre para desistir da mesma neste momento ou em qualquer outro momento (até mesmo durante o exame), se assim desejar, podendo inclusive omitir o motivo.

Posto isto, solicitamos expressamente sua autorização para que os dados obtidos nessa avaliação possam ser eticamente utilizados para aulas, pesquisas, dissertações e teses, com finalidades estatísticas ou clínicas, desde que seja preservado seu anonimato e a confidencialidade dos resultados.

CONSENTIMENTO:

Declaro ter lido este texto, compreendido todas as etapas do procedimento e os riscos da avaliação e do teste de exercício e também ter tido oportunidade para esclarecer todas as dúvidas pertinentes.

Desta forma, eu concordo, voluntariamente, em participar desta avaliação e em autorizar o uso dos dados em pesquisas.

Em,

Nome completo: _____

Assinatura do Avaliado

Assinatura da Testemunha

Assinatura do Avaliador

BANCO DE DADOS – ESTUDO 2

	Gênero	Idade	Peso	Estatura	Seqüência	T4s		
						RRA	RRB	RRC
1	F	19	57,5	174,0	1	640	520	470
2	M	28	94,2	186,0	2	520	510	440
3	M	22	107,7	189,2	5	750	600	510
4	F	25	61,5	165,9	2	640	590	470
5	M	29	77,1	167,5	1	640	580	460
6	M	23	84,9	173,2	6	580	590	460
7	M	24	75,9	175,0	6	1020	770	590
8	M	35	123,7	171,5	1	720	640	490
9	M	25	57,2	167,0	4	610	650	480
10	M	26	82,0	171,3	5	800	650	470
11	M	25	83,2	170,0	3	790	840	600
12	F	27	61,0	165,3	2	670	700	480
13	F	21	47,1	154,0	6	720	760	520
14	M	35	75,2	176,1	5	900	1040	710
15	M	64	65,7	162,5	5	1130	1220	800
16	M	35	66,3	164,0	3	820	750	480
17	M	35	72,6	182,0	4	990	1000	610
18	F	35	50,6	158,4	3	780	900	540
19	F	27	63,5	162,3	4	850	890	530
20	F	25	59,4	167,2	1	890	1000	590
21	M	25	84,9	179,7	4	790	800	470
22	M	38	83,7	174,5	5	820	930	540
23	F	26	54,6	162,1	3	720	850	480
24	M	22	65,8	180,0	6	980	1220	670
25	F	27	50,0	159,0	2	790	1060	580
26	M	33	75,4	172,5	1	870	1190	640
27	M	29	83,3	174,2	6	800	1040	540
28	M	22	81,4	168,3	2	1040	1050	530
29	M	26	73,3	176,0	2	800	1110	560
30	F	27	58,3	160,5	4	890	1310	660

Descrição da amostra e intervalos RR do T4s.

	Gênero	Idade	Peso	Estatura	Sequência	T4sAI		
						RRA	RRB	RRC
1	F	19	57,5	174,0	1	740	520	500
2	M	28	94,2	186,0	2	570	500	440
3	M	22	107,7	189,2	5	770	700	520
4	F	25	61,5	165,9	2	660	580	470
5	M	29	77,1	167,5	1	690	590	430
6	M	23	84,9	173,2	6	620	610	430
7	M	24	75,9	175,0	6	1020	710	580
8	M	35	123,7	171,5	1	780	750	480
9	M	25	57,2	167,0	4	660	550	450
10	M	26	82,0	171,3	5	600	610	450
11	M	25	83,2	170,0	3	790	890	600
12	F	27	61,0	165,3	2	670	830	510
13	F	21	47,1	154,0	6	780	810	580
14	M	35	75,2	176,1	5	930	950	710
15	M	64	65,7	162,5	5	1110	1220	740
16	M	35	66,3	164,0	3	810	740	480
17	M	35	72,6	182,0	4	890	910	570
18	F	35	50,6	158,4	3	790	860	510
19	F	27	63,5	162,3	4	850	680	520
20	F	25	59,4	167,2	1	940	1000	620
21	M	25	84,9	179,7	4	780	750	430
22	M	38	83,7	174,5	5	830	850	510
23	F	26	54,6	162,1	3	680	690	470
24	M	22	65,8	180,0	6	890	1210	620
25	F	27	50,0	159,0	2	860	1040	560
26	M	33	75,4	172,5	1	1000	1020	600
27	M	29	83,3	174,2	6	820	1070	530
28	M	22	81,4	168,3	2	1190	1180	530
29	M	26	73,3	176,0	2	790	1020	550
30	F	27	58,3	160,5	4	930	1320	660

Descrição da amostra e intervalos RR do T4sAI.

	Gênero	Idade	Peso	Estatura	Sequência	T4sSC		
						RRA	RRB	RRC
1	F	19	57,5	174,0	1	660	670	510
2	M	28	94,2	186,0	2	570	560	460
3	M	22	107,7	189,2	5	760	870	520
4	F	25	61,5	165,9	2	670	680	500
5	M	29	77,1	167,5	1	760	750	390
6	M	23	84,9	173,2	6	630	600	450
7	M	24	75,9	175,0	6	840	900	610
8	M	35	123,7	171,5	1	810	830	500
9	M	25	57,2	167,0	4	640	650	480
10	M	26	82,0	171,3	5	650	620	440
11	M	25	83,2	170,0	3	840	830	520
12	F	27	61,0	165,3	2	750	790	500
13	F	21	47,1	154,0	6	840	640	530
14	M	35	75,2	176,1	5	890	870	690
15	M	64	65,7	162,5	5	1060	1090	880
16	M	35	66,3	164,0	3	820	850	480
17	M	35	72,6	182,0	4	970	1070	580
18	F	35	50,6	158,4	3	770	850	490
19	F	27	63,5	162,3	4	1010	1040	560
20	F	25	59,4	167,2	1	920	990	580
21	M	25	84,9	179,7	4	850	800	480
22	M	38	83,7	174,5	5	880	880	580
23	F	26	54,6	162,1	3	700	810	430
24	M	22	65,8	180,0	6	1020	920	600
25	F	27	50,0	159,0	2	950	990	560
26	M	33	75,4	172,5	1	960	910	570
27	M	29	83,3	174,2	6	890	970	530
28	M	22	81,4	168,3	2	1170	1170	520
29	M	26	73,3	176,0	2	990	1010	560
30	F	27	58,3	160,5	4	930	1210	480

Descrição da amostra e intervalos RR do T4sSC.

	Gênero	Idade	Peso	Estatura	Sequência	T4sAE		
						RRA	RRB	RRC
1	F	19	57,5	174,0	1	550	610	500
2	M	28	94,2	186,0	2	550	580	450
3	M	22	107,7	189,2	5	680	680	510
4	F	25	61,5	165,9	2	670	590	450
5	M	29	77,1	167,5	1	740	650	440
6	M	23	84,9	173,2	6	590	630	460
7	M	24	75,9	175,0	6	840	790	590
8	M	35	123,7	171,5	1	760	770	500
9	M	25	57,2	167,0	4	630	580	460
10	M	26	82,0	171,3	5	640	510	430
11	M	25	83,2	170,0	3	780	730	540
12	F	27	61,0	165,3	2	780	730	520
13	F	21	47,1	154,0	6	810	590	510
14	M	35	75,2	176,1	5	840	800	690
15	M	64	65,7	162,5	5	1040	1050	820
16	M	35	66,3	164,0	3	810	750	460
17	M	35	72,6	182,0	4	860	820	560
18	F	35	50,6	158,4	3	790	650	490
19	F	27	63,5	162,3	4	970	820	520
20	F	25	59,4	167,2	1	910	810	600
21	M	25	84,9	179,7	4	790	660	450
22	M	38	83,7	174,5	5	840	820	520
23	F	26	54,6	162,1	3	600	610	430
24	M	22	65,8	180,0	6	1000	690	580
25	F	27	50,0	159,0	2	920	650	530
26	M	33	75,4	172,5	1	950	830	540
27	M	29	83,3	174,2	6	970	730	510
28	M	22	81,4	168,3	2	1060	630	470
29	M	26	73,3	176,0	2	950	750	530
30	F	27	58,3	160,5	4	1180	910	620

Descrição da amostra e intervalos RR do T4sAE.

	Gênero	Idade	Peso	Estatura	Sequência	IVC	IVCAI	IVCSC	IVCAE
1	F	19	57,5	174,0	1	1,11	1,04	1,31	1,22
2	M	28	94,2	186,0	2	1,16	1,14	1,22	1,29
3	M	22	107,7	189,2	5	1,18	1,35	1,67	1,33
4	F	25	61,5	165,9	2	1,26	1,23	1,36	1,31
5	M	29	77,1	167,5	1	1,26	1,37	1,92	1,48
6	M	23	84,9	173,2	6	1,28	1,42	1,33	1,37
7	M	24	75,9	175,0	6	1,31	1,22	1,48	1,34
8	M	35	123,7	171,5	1	1,31	1,56	1,66	1,54
9	M	25	57,2	167,0	4	1,35	1,22	1,35	1,26
10	M	26	82,0	171,3	5	1,38	1,36	1,41	1,19
11	M	25	83,2	170,0	3	1,40	1,48	1,60	1,35
12	F	27	61,0	165,3	2	1,46	1,63	1,58	1,40
13	F	21	47,1	154,0	6	1,46	1,40	1,21	1,16
14	M	35	75,2	176,1	5	1,46	1,34	1,26	1,16
15	M	64	65,7	162,5	5	1,53	1,65	1,24	1,28
16	M	35	66,3	164,0	3	1,56	1,54	1,77	1,63
17	M	35	72,6	182,0	4	1,64	1,60	1,84	1,46
18	F	35	50,6	158,4	3	1,67	1,69	1,73	1,33
19	F	27	63,5	162,3	4	1,68	1,31	1,86	1,58
20	F	25	59,4	167,2	1	1,69	1,61	1,71	1,35
21	M	25	84,9	179,7	4	1,70	1,74	1,67	1,47
22	M	38	83,7	174,5	5	1,72	1,67	1,52	1,58
23	F	26	54,6	162,1	3	1,77	1,47	1,88	1,42
24	M	22	65,8	180,0	6	1,82	1,95	1,53	1,19
25	F	27	50,0	159,0	2	1,83	1,86	1,77	1,23
26	M	33	75,4	172,5	1	1,86	1,70	1,60	1,54
27	M	29	83,3	174,2	6	1,93	2,02	1,83	1,43
28	M	22	81,4	168,3	2	1,98	2,23	2,25	1,34
29	M	26	73,3	176,0	2	1,98	1,85	1,80	1,42
30	F	27	58,3	160,5	4	1,98	2,00	2,52	1,47

Descrição da amostra e respectivos IVC, IVCAI, IVCSC e IVCAE.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)