

EFEITOS DA VENTILAÇÃO EDUCADA SOBRE O PADRÃO MÉDIO DA  
ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

Paulo Cesar Nayfeld Granja Filho

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS  
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM  
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

---

Prof. Antonio Giannella Neto, D. Sc.

---

Prof. Jurandir Nadal, D. Sc.

---

Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D. Sc.

---

Prof. Pedro Paulo da Silva Soares, D. Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

OUTUBRO DE 2007

GRANJA FILHO, PAULO CESAR NAYFELD

Efeitos da Ventilação Educada sobre o Padrão Médio da Arritmia Sinusal Respiratória

[Rio de Janeiro] 2007

XII, 102 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M. Sc., Engenharia Biomédica, 2007)

Dissertação – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Fisiologia Respiratória
2. Fisiologia Cardiovascular
3. Interações Cardio-Respiratórias
4. Arritmia Sinusal Respiratória

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todas as pessoas que eu amo!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus (Jah), meu guia e apoio de todos os momentos! Muito obrigado pela proteção, força, luz, inspirações e provas, pois com elas pude me conhecer melhor e fortalecer meu espírito!

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para possibilitar a minha evolução profissional e pessoal. Sempre me deram o apoio necessário, financeiramente e afetivamente, contribuindo para que eu “caminhasse” com meus próprios passos. Aos meus irmãos, que sempre estiveram do meu lado, dividindo duas experiências comigo.

Ao professor Giannella, obrigado por ter me aceitado como aluno e, também, pela paciência, incentivo, confiança e orientação, atenciosa e criativa, nesta pesquisa. Sou muito grato por todos os ensinamentos. Levarei-os para minha vida profissional e pessoal.

Ao professor Jandre, obrigado por ter desenvolvido o software EDUCADA, ter acompanhado o projeto junto ao comitê de ética e ter dividido comigo vários conhecimentos na área da programação computacional.

Aos professores do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE, quero agradecer a todos pelos conhecimentos compartilhados em toda a jornada de curso.

Aos engenheiros Luiz Costa “Seu Luiz” e Luciano Kagami, agradeço-lhes pelo apoio direto na bancada, através da manutenção dos equipamentos e pelos momentos de descontração, quando o estresse se fez notar. Vocês foram além de grandes profissionais e, por isso, ganharam minha admiração, amizade e respeito.

Ao amigo Luis “Dudu”, obrigado por ter me ajudado na coleta de dados e nos procedimentos experimentais. Sua ajuda foi muito valiosa e eficiente!

Aos funcionários do PEB (Sabrina, Wesley, Ana Cleide e Daisy), agradeço-lhes por terem me ajudando na parte burocrática do curso, sendo sempre atenciosos e cordiais.

Aos alunos do laboratório de engenharia pulmonar, agradeço-lhes pelas contribuições teóricas e práticas nesta pesquisa, pelo companheirismo e clima amistoso que nos rodeou.

Ao engenheiro Alessandro Beda, agradeço-lhe por ceder o software de detecção das ondas-R do ECG e pelas contribuições no processamento dos sinais biológicos.

Ao responsável pelo almoxarifado e amigo Diniz “Digníssimo”, agradeço-lhe pelo fornecimento de vários dos materiais utilizados nesta pesquisa e pelo companheirismo.

À Dona Sônia, responsável pelas tarefas de limpeza dos laboratórios, uma pessoa maravilhosa, com grande coração, que sempre me ofereceu um sorriso e uma palavra amiga, muitas vezes, quando eu estava precisando. Muito obrigado!

Ao professor-amigo Fernando Pompeu, da Escola de Educação Física e Desportos da UFRJ. Agradeço-lhe por ter me orientado na graduação e por ter me dado a oportunidade de participar do seu grupo de pesquisa em fisiologia do exercício, neste mesmo período. Graças a esta oportunidade e ao seu estímulo me interessei pela pesquisa, reduzi minha timidez nas apresentações orais e, principalmente, aprendi a ler criticamente artigos científicos!

Aos meus amigos e amigas, do mestrado e fora dele. Quero agradecer-lhes por todas as alegrias, poesias (“Beco do Rato”), músicas e composições (“Jaheh”), carinho e companheirismo. Alguns de vocês se tornaram minha segunda família, por participarem ativamente da minha vida ou pelo ENORME carinho, que nós mesmos cultivamos.

Ao CNPq pela bolsa de estudos.

Aquelas pessoas que passaram em minha vida e marcaram positivamente sua passagem, agradeço-lhes por terem contribuído para minha evolução como ser humano! Espero que tenha sido recíproco!

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M. Sc.)

## EFEITOS DA VENTILAÇÃO EDUCADA SOBRE O PADRÃO MÉDIO DA ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

Paulo Cesar Nayfeld Granja Filho

Outubro/2007

Orientador: Antonio Giannella Neto

Programa: Engenharia Biomédica

Sabe-se que os padrões ventilatórios podem modificar a arritmia sinusal respiratória (ASR), através de alterações no controle autonômico cardíaco. Analisaram-se os efeitos de diferentes relações entre tempos inspiratório e expiratório ( $T_I:T_E$ ) sobre o padrão médio da ASR. Participaram da pesquisa 18 voluntários (nove mulheres), adultos jovens e saudáveis. Foram empregados seis padrões ventilatórios: duas  $T_I:T_E$  (de 1:1 e de 1:2) para cada frequência respiratória fixa ( $FR_f$ ) de 6, 12 e 20 ipm. Um volume corrente (VC) alvo foi calculado para cada  $FR_f$ , visando aproximar a pressão de dióxido de carbono ao final da expiração ( $PETCO_2$ ) dos valores espontâneos. Os voluntários foram selecionados, segundo critérios de qualidade, a fim de formarem grupos pareados homogêneos. A amplitude ( $A_{ASR}$ ) e fase ( $F_{ASR}$ ) da ASR, os intervalos R-R mínimo ( $IRR_{min}$ ), médio ( $IRR_m$ ) e máximo ( $IRR_{max}$ ) foram obtidos a partir do padrão médio da ASR. A  $A_{ASR}$  e o  $IRR_{min}$  medidos foram estatisticamente diferentes na  $FR_f$  de 6 ipm ( $A_{ASR}$  foi maior e  $IRR_{min}$  menor na  $T_I:T_E$  de 1:2). A distribuição das  $F_{ASR}$  mostrou uma concentração entre 1,827 e 3,847 rad (de 30 a 60 % do ciclo). A  $F_{ASR}$  foi estatisticamente diferente somente na  $FR_f$  de 12 ipm, sendo mais próxima do início da inspiração na  $T_I:T_E$  de 1:2. Conclui-se que os efeitos da  $T_I:T_E$  sobre a ASR são dependentes da  $FR$ , e que são mais fortes nas  $FR$  baixas e intermediárias. Os resultados sugerem, a partir da literatura corrente, que estes efeitos são causados por alterações no controle autonômico cardíaco decorrentes da redução da atividade vagal durante a inspiração.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

EFFECTS OF THE EDUCATED VENTILATION ON THE MEAN PATTERN OF  
THE RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA

Paulo Cesar Nayfeld Granja Filho

October/2007

Advisor: Antonio Giannella Neto

Department: Biomedical Engineering

It is known that the ventilatory patterns can modify the respiratory sinus arrhythmia (RSA), through changes in the cardiac autonomic control. Two different inspiratory to expiratory time ratio ( $T_I:T_E$ ) and their effects on the mean pattern of the RSA were analyzed. Eighteen volunteers took part in this research (nine women), all of them were young health adults. Six ventilatory patterns were implemented: two  $T_I:T_E$  (1:1 and 1:2) for each fixed respiratory rate ( $RR_f$ ) of 6, 12 and 20 bpm. A tidal volume ( $V_T$ ) target was calculated for each  $RR_f$ , in order to maintain the end-tidal carbon dioxide pressure ( $PETCO_2$ ) close to the spontaneous values. The volunteers were selected, following a quality criteria, in order to create homogeneous paired groups. The RSA amplitude ( $A_{RSA}$ ) and phase ( $P_{RSA}$ ), the minimum R-R intervals ( $IRR_{min}$ ), mean ( $IRR_m$ ) and maximum ( $IRR_{max}$ ) were obtained based on the mean pattern of RSA. The measured  $A_{RSA}$  and  $IRR_{min}$  resulted statistically different for the  $RR_f$  of 6 bpm ( $A_{RSA}$  were higher and the  $IRR_{min}$  was lower in the  $T_I:T_E$  of 1:2). The  $P_{RSA}$  was concentrated between 1,827 and 3,847 rad (from 30 up to 60% of the cycle). The  $P_{RSA}$  was statistically different only for the  $RR_f$  of 12 rpm, being closer to the beginning of the inspiration for  $T_I:T_E$  of 1:2. It can be concluded that the effects of  $T_I:T_E$  on the RSA depend on the RR, and they are stronger for low and intermediate RR. The results suggest, according to the current literature, that these effects are caused by changes in the cardiac autonomic control, due to the vagal activity reduction during inspiration.

## LISTA DE ABREVIATURAS

$A_{ASR}$	Amplitude da ASR
ACh	Acetilcolina
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
CRF	Capacidade Residual Funcional
DC	Débito Cardíaco
DVN	Núcleo Motor Dorsal do Vago
ENF	Eletroestimulação do Nervo Frênico
ESP	Espontânea
$F_{ASR}$	Fase da ASR
FC	Frequência Cardíaca
FCI	Frequência Cardíaca Instantânea
$FECO_2$	Fração Expirada de Dióxido de Carbono
$FETCO_2$	Fração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração
FR	Frequência Respiratória
$FR_f$	FR Fixa
$FR_m$	FR Média
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HF	Potência Espectral na Banda de 0,15 a 0,4 Hz
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
IRR	Intervalo R-R
$IRR_m$	IRR médio
$IRR_{max}$	IRR máximo
$IRR_{min}$	IRR mínimo
LF	Potência Espectral na Banda de 0,04 a 0,15 Hz
LISE	Inspiração Longa e Expiração Curta
NA	Núcleo Ambíguo
NTS	Núcleo do Trato Solitário
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão de Átrio Direito
PAM	PA Média



PAS	PA Sistólica
PD <sub>f</sub> VE	Pressão Diastólica Final de VE
PETCO <sub>2</sub>	Pressão de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração
PITN	Pressão Intratorácica Negativa
PPSI	Potencial Pós-Sináptico Inibitório
PTC	Pneumotacógrafo
Q1	Primeiro Quartil
Q3	Terceiro Quartil
RV	Retorno Venoso
RVP	Resistência Vascular Periférica
SILE	Inspiração Curta e Expiração Longa
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
T <sub>I</sub> :T <sub>E</sub>	Relação entre Tempos Inspiratório e Expiratório
T <sub>TOT</sub>	Tempo Total do Ciclo Respiratório
VC	Volume Corrente
VC <sub>FR</sub>	VC Alvo
VC <sub>m</sub>	VC Médio
VD	Volume do Espaço Morto Total
VD <sub>anat</sub>	VD Anatômico
VE	Ventrículo Esquerdo
VEVE	Volume de Enchimento de VE
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Potência Espectral na Banda de 0 a 0,04 Hz
V <sub>s</sub>	Volume da Seringa Padrão
VS <sub>f</sub> VE	Volume Sistólico Final de VE
VSVE	Volume Sistólico de VE
$\dot{V}_A$	Ventilação Alveolar

## INDICE

<b>CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1 - Problematização .....</b>	<b>1</b>
<b>I.2 - Objetivos.....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO II - REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
<b>II.1 - Geração e Controle do Ritmo Cardíaco .....</b>	<b>3</b>
<b>II.2. - Alterações Hemodinâmicas provocadas pela Respiração.....</b>	<b>4</b>
II.2.1 - Débito Cardíaco e Retorno Venoso .....	4
II.2.2 – Redução do Volume Sistólico de Ventrículo Esquerdo na Inspiração por Pressão Intra-Torácica Negativa.....	5
II.2.3 - Ação da Pressão Intra-Torácica Negativa nas Fases Sistólica e Diastólica do Ciclo Cardíaco ...	7
II.2.4 - Hipóteses para a Redução do Volume Sistólico de Ventrículo Esquerdo Resultante da Pressão Intra-Torácica Negativa.....	8
<b>II.3 - Hipóteses sobre a Gênese da ASR .....</b>	<b>10</b>
II.3.1 - Mecanismo de Controle Central do Ritmo Cardíaco .....	10
II.3.2 - Mecanismo Barorreflexo .....	12
II.3.3 - Reflexo de Bainbridge .....	15
II.3.4 - Feedback Eletro-Mecânico .....	15
II.3.5 - “Porta Respiratória”.....	16
II.3.6 - Receptores de Estiramento Pulmonar .....	16
<b>II.4 - Relação dos Parâmetros Ventilatórios com a ASR .....</b>	<b>17</b>
II.4.1 - Relação do VC e da FR com a ASR .....	17
II.4.2 - Relação da PaCO <sub>2</sub> com a ASR.....	21
II.4.3 - Relação da T <sub>I</sub> :T <sub>E</sub> com a ASR.....	22
<b>II.5 - Protocolos de Controle Ventilatório .....</b>	<b>22</b>
II.5.1 - VC Controlado vs. VC não-Controlado.....	22
II.5.2 - FR Controlada vs. FR não-Controlada.....	24
II.5.3 - Cargas Resistivas .....	25
II.5.4 - Emprego de Tarefas Cognitivas, de Atenção e de Estresse .....	26
<b>CAPÍTULO III - METODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
<b>III.1 - Amostra .....</b>	<b>27</b>
<b>III.2 - Instrumentação .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3 - Calibração .....</b>	<b>29</b>
III.3.1 - Calibração da Vazão.....	29
III.3.2 - Calibração da PETCO <sub>2</sub> .....	31
<b>III.4 - Cuidados Pré-Teste: .....</b>	<b>32</b>
III.4.1 - Assepsia da Máscara Facial.....	32
III.4.2 – Condições Ambientais e Cronológicas dos Experimentos.....	32
III.4.3 - Verificação da Calibração da Vazão .....	32
III.4.4 - Preparação do Voluntário .....	33
<b>III.5 - Protocolo Experimental .....</b>	<b>33</b>
III.5.1 – Controle Voluntário da Ventilação (Ventilação Educada).....	33

III.5.2 - Padrões ventilatórios educados.....	34
<b>III.6 - Processamento de Sinais .....</b>	<b>36</b>
III.6.1 - Algoritmo de Detecção dos Semi-Ciclos Respiratórios.....	36
III.6.2 - Edição Manual dos Semi-Ciclos Respiratórios .....	37
III.6.3 - Seleção da Janela de Análise e Cálculo dos Parâmetros Ventilatórios.....	37
III.6.4 - Algoritmo para a Detecção das Ondas-R do ECG.....	39
III.6.5 - Edição das Ondas R.....	40
III.6.6 - Definição de Intervalo R-R .....	40
III.6.7 - Algoritmo para a Análise do Padrão Médio da ASR .....	41
<b>III.7 - Análise dos Resultados .....</b>	<b>44</b>
III.7.1 - Seleção dos Voluntários .....	44
III.7.2 - Estatística .....	45
<b>CAPÍTULO IV - RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
IV.1 - Características dos Voluntários.....	46
IV.2 - Parâmetros Ventilatórios .....	47
IV.3 – Seleção dos Voluntários .....	47
IV.4 - Análise Estatística dos Parâmetros Ventilatórios .....	48
IV.5 - Parâmetros da ASR .....	51
IV.6 - Análise Estatística dos Parâmetros da ASR.....	51
<b>CAPÍTULO V - DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
V.1 - Resultados Principais.....	64
V.1.1 - Efeitos da $T_I:T_E$ sobre a $A_{ASR}$ .....	64
V.1.2 - Efeitos da $T_I:T_E$ sobre a $F_{ASR}$ .....	66
V.2 - Limitações do Protocolo.....	67
V.2.1 - PETCO <sub>2</sub> na Condição de Controle .....	67
V.2.2 - “Respiração Consciente” .....	68
V.2.3 - Significância Clínica de Desvios no VC alvo.....	68
V.3 - Análises Suplementares .....	69
<b>CAPÍTULO VI - CONCLUSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO C .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO D .....</b>	<b>86</b>

<b>ANEXO E .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO F .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO G.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO H.....</b>	<b>98</b>

# CAPÍTULO I

## INTRODUÇÃO

### I.1 – Problematização

O controle da frequência cardíaca (FC) é efetuado predominantemente pelo sistema nervoso autônomo, pela atividade simpática e parassimpática ou vagal (VAN RAVENSWAALJ-ARTS *et al.*, 1993). A arritmia sinusal respiratória (ASR) pode ser entendida como a oscilação da FC induzida pelo padrão ventilatório, ocorrendo normalmente, sob ventilação espontânea, taquicardia na inspiração e bradicardia na expiração (YLI-HANKALA *et al.*, 1991). Mudanças no padrão ventilatório podem afetar a ASR, através da modulação direta da atividade vagal pelo centro respiratório, ou por reflexos cardiovasculares em resposta a mudanças na pressão arterial (PA), retorno venoso (RV), volume corrente (VC) e pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $P_a\text{CO}_2$ ) (HORWITZ e BISHOP, 1972; HIRSCH *et al.*, 1981; MARSHALL, 1994; PIEPOLI *et al.*, 1997; YASUMA e HAYANO, 2001).

A relação entre os padrões ventilatórios e a ASR vem sendo investigada, buscando-se explicar fisiologicamente os efeitos separados de cada parâmetro característico. Para isto, alguns trabalhos tiveram a adequada preocupação em manter constante outros parâmetros ventilatórios, exceto o parâmetro de interesse. Está bem documentado que a amplitude da ASR ( $A_{ASR}$ ) associa-se negativamente à frequência respiratória (FR) e positivamente ao VC (HIRSCH *et al.*, 1981). Strauss-Blasche *et al.* (2000) demonstraram que a relação entre os tempos inspiratório e expiratório ( $T_I:T_E$ ) é, ao lado do VC e da FR, um dos parâmetros que também influenciam a  $A_{ASR}$ . Entretanto, neste estudo, não foi controlado o VC, apenas a FR foi fixa em 10 ipm.

A influência do VC sobre a  $A_{ASR}$  é explicada pelo reflexo de estiramento pulmonar ou *Hering-Breuer* (TAHA *et al.*, 1995), enquanto que a influência da FR é explicada pela modulação direta (centro respiratório) ou indireta (reflexos cardiovasculares), principalmente da atividade vagal na inspiração e expiração e não pelo tônus vagal (HAYANO *et al.*, 1994). A influência da  $T_I:T_E$  ainda é pouco conhecida quanto ao efeito sobre a  $A_{ASR}$ , mas existem indícios que seu efeito se manifeste seja pelo barorreflexo arterial (STRAUSS-BLASCHKE *et al.*, 2000) e/ou pela atividade inspiratória central (TAYLOR *et al.*, 1999; NEFF *et al.*, 2003). O aumento do

fluxo inspiratório, esperado com a redução da  $T_I:T_E$ , pode não ser suficiente para desencadear um efeito significativo do barorreflexo sobre a  $A_{ASR}$ , mesmo quando a pressão de boca cai para  $-6 \text{ cmH}_2\text{O}$  (CALABRESE *et al.*, 2000).

No presente estudo, estivemos interessados em analisar os efeitos de duas diferentes  $T_I:T_E$  (1:1 e 1:2) sobre o padrão médio da ASR em três FR (6, 12 e 20 ipm). Para isto, o protocolo estabeleceu o VC de cada condição experimental, de forma a manter a ventilação alveolar ( $\dot{V}_A$ ) igual à condição de controle (espontânea) e, conseqüentemente, manter a normocapnia (observada através da  $PETCO_2$ ) visando eliminar ou minimizar efeitos dessas grandezas sobre o padrão médio da ASR. Os resultados apontaram na direção de um aumento da  $A_{ASR}$  com a redução da  $T_I:T_E$ , sendo causado por uma redução do  $IRR_{\min}$ . Além disto, a fase da ASR relativa ao ciclo respiratório ( $F_{ASR}$ ) mostrou diferença com a redução da  $T_I:T_E$  apenas na FR de 12 ipm, sendo mais próxima do início da inspiração em 1:2.

## **I.2 - Objetivos**

Analisar os efeitos da relação entre tempos inspiratório e expiratório ( $T_I:T_E$ ), sobre parâmetros relacionados ao padrão médio da ASR. Para tanto, buscou-se controlar o VC, a FR e a  $PETCO_2$ , de modo a minimizar seus efeitos independentes sobre a ASR.

## CAPÍTULO II

### REVISÃO DE LITERATURA

#### II.1 - Geração e Controle do Ritmo Cardíaco

Nesta sessão não será tratado, com aprofundamento, a eletrofisiologia cardíaca, mas serão destacados certos aspectos sobre a geração e o controle do ritmo cardíaco, que servirão como base fisiológica das interações cardio-respiratórias.

O ritmo de um coração sadio inervado é regulado, predominantemente, por mecanismos neurais, que atuam sobre as células do nodo sinusal (S-A), nodo átrio-ventricular (A-V) e musculares. As células “marca-passo” do nodo S-A podem gerar potenciais de ação automaticamente, devido as suas grandes permeabilidades aos íons sódio e seus baixos potenciais de membrana (relativamente aos neurônios e miócitos), na ordem de -50mV (GUYTON e HALL, 2002).

Em um coração desnervado o ritmo é mais acelerado e menos variável do que em um coração inervado, devido à falta do controle neural. O controle neural cardíaco ocorre através de nervos eferentes simpáticos e parassimpáticos (GUYTON e HALL, 2002).

As fibras pré-ganglionares simpáticas originam-se na medula e seguem na direção dos gânglios simpáticos, de onde se conectam e partem as fibras pós-ganglionares simpáticas em direção a todo o coração, principalmente, os ventrículos. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas originam-se no sistema nervoso central (bulbo) e seguem, através dos nervos vagos (nervo craniano X) em direção aos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, localizados muito próximos, principalmente, das células do nodo S-A, nodo A-V e para os átrios e ventrículos com menor grau (GUYTON e HALL, 2002).

Ambos os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos, isto é, secretam o neurotransmissor acetilcolina (ACh). Os neurônios pós-ganglionares cardíacos secretam epinefrina (se forem simpáticos) ou ACh, (se forem parassimpáticos). Estes dois neurotransmissores serão liberados pelas terminações das fibras pós-ganglionares e vão se ligar a receptores adrenérgicos (se as fibras pós-ganglionares forem simpáticas) ou muscarínicos (se as fibras pós-ganglionares forem parassimpáticas) presentes nas células efetoras (do nodo S-A, do nodo A-V e dos miócitos cardíacos). A ação destes

neurotransmissores nos receptores pode causar um efeito excitatório, que aumenta os potenciais de ação, ou inibitório, que diminui os potenciais de ação (GUYTON e HALL, 2002).

Os receptores colinérgicos são inibitórios, pois diminuem os potenciais de membrana celular (hiperpolarização) em até  $-60$  mV, no caso do nodo S-A, e  $-90$  mV, no caso dos miócitos. Isto acontece em virtude da abertura de canais de  $\text{Cl}^-$  (entrada de íons cloreto), aumento da condutividade de  $\text{K}^+$  (saída de potássio) e inibição da enzima adenilato ciclase (diminuição da atividade metabólica). Os receptores adrenérgicos são excitatórios, pois aumentam o potencial de membrana celular, através da abertura dos canais de  $\text{Ca-Na}^+$  (entrada de íons cálcio e sódio), diminuição da condutividade de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , e ativação da enzima adenilato ciclase (aumento da atividade metabólica). O aumento dos potenciais de membrana das células “marca-passo” cardíacas irá acarretar um potencial de ação, caso de ultrapassarem um limiar de excitação na ordem de  $-40$  mV (GUYTON e HALL, 2002).

O tônus simpático e parassimpático estão ativos, exceto quando são usados fármacos que podem bloquear seletivamente certos receptores. O tônus é um mecanismo importante para os controles do ritmo cardíaco e do calibre dos vasos. Na sessão II.3.1, será apresentado como o controle autonômico cardíaco pode ser diretamente afetado pela respiração.

## **II.2. - Alterações Hemodinâmicas Provocadas pela Respiração**

O coração e os vasos na região do tórax sofrem ações mecânicas oriundas das pressões intra-torácicas (SHEKERDEMIAN e BOHN, 1999). Para enfocarmos as alterações hemodinâmicas associadas à respiração, é importante familiarizar-se com as variáveis, que protagonizam estas alterações.

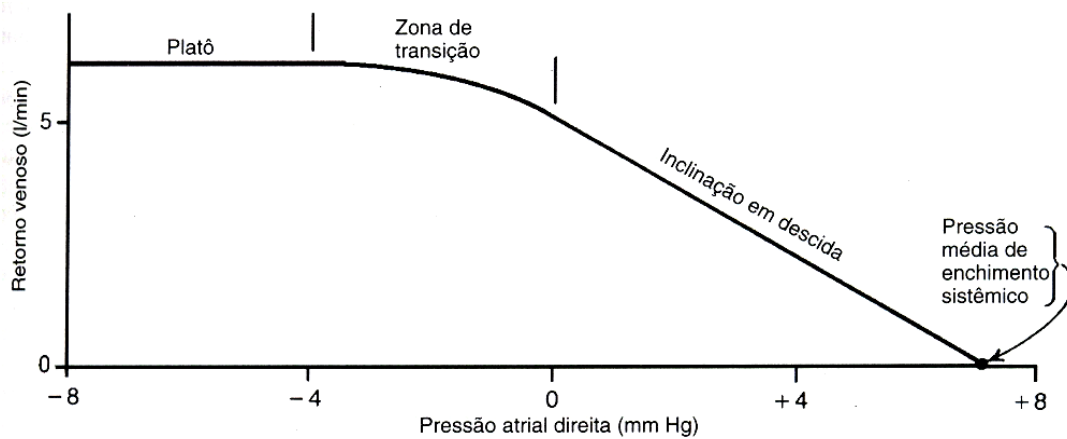
### **II.2.1 - Débito Cardíaco e Retorno Venoso**

O débito cardíaco (DC) denota o volume de sangue bombeado do ventrículo esquerdo (VE) para a artéria aorta na unidade de tempo (minuto). Já o retorno venoso (RV) denota o volume de sangue que retorna pelas veias ao átrio direito na unidade de tempo (minuto). O RV representa a soma dos fluxos sanguíneos periféricos, regulados



localmente de acordo com as demandas metabólicas teciduais (GUYTON e HALL, 1997).

Uma série de fatores mecânicos influencia o RV. Um destes fatores é o gradiente entre a pressão de átrio direito (PAD) e a pressão média de enchimento sistêmica (PMES), que é a pressão da circulação sistêmica na ausência de fluxo sanguíneo (AIRES, 1999; GUYTON e HALL, 1997). A Figura II.1 ilustra o comportamento do RV em função da PAD, e mostra que há uma interrupção do RV quando a PAD se iguala à PMES.



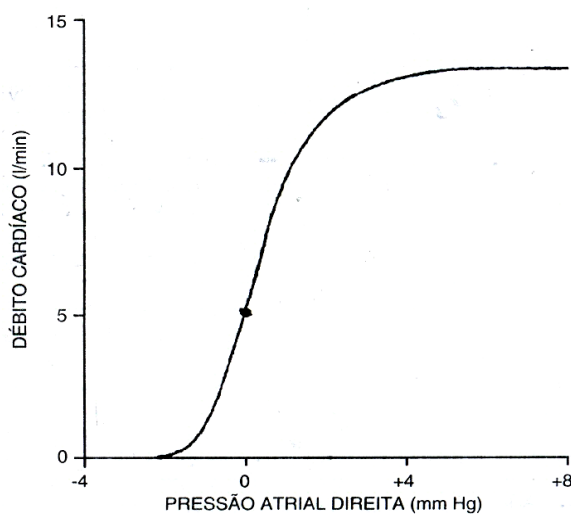
**Figura II.1** – Curva do retorno venoso (RV) em função da pressão de átrio direito (PAD) (GUYTON e HALL, 1997).

Outro fator mecânico que influencia o RV é o gradiente de pressão intra-torácico. Durante a inspiração espontânea, as pressões intra-torácicas tornam-se mais negativas (tendo como referência a pressão barométrica) e fazem com que o átrio direito acompanhe o sentido destas mudanças, isto é, que a PAD torne-se negativa. Este efeito é conhecido como “bomba respiratória”, no qual o aumento do RV se dá devido a um aumento no gradiente de pressão entre o compartimento cardíaco direito e os vasos que nele convergem (HAYANO *et al.*, 1996; GUYTON e HALL, 1997).

### **II.2.2 – Redução do Volume Sistólico de Ventrículo Esquerdo na Inspiração por Pressão Intra-Torácica Negativa**

Com o aumento do RV, gerado pela excursão da pressão intra-torácica negativa (PITN), pode-se esperar que o DC aumente, em concordância com o mecanismo de *Frank-Starling*. Só que este mecanismo descreve a capacidade contrátil do coração, dentro de limites fisiológicos, de aumentar sua força de contração seguindo o seu

enchimento e não leva em consideração a caixa torácica. A Figura II.2 representa o comportamento do DC em função da PAD num coração isolado, caracterizando sua capacidade contrátil em resposta ao estiramento das fibras musculares cardíacas.

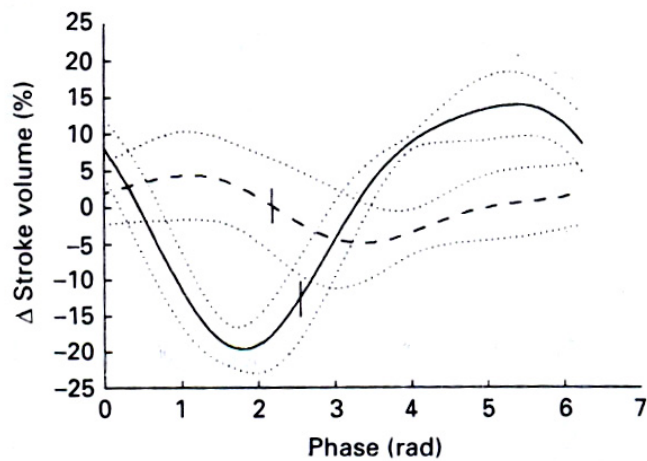


**Figura II.2** – Curva do débito cardíaco (DC) em função da pressão de átrio direito (PAD) (AIRES, 1999).

Todavia, o DC não depende exclusivamente do RV. A pressão intra-torácica pode alterar tanto a pré-carga quanto a pós-carga cardíaca e, com isso, afetar o DC. Existem evidências sobre a redução do volume sistólico de ventrículo esquerdo (VSVE) resultante da PITN. Nas próximas linhas serão reportados alguns trabalhos demonstrando experimentalmente a dependência das funções cardíacas com as pressões intra-torácicas.

De Cort *et al.* (1993) empregaram manobras respiratórias estáticas (sem fluxo respiratório), conhecidas como manobra de *Muller* e *Valsalva*, a fim de investigar os efeitos de modificações negativas e positivas na pressão intra-torácica sobre a hemodinâmica. Estas manobras foram sustentadas por 10 s, sendo concomitantemente monitorados, não-invasivamente, o VSVE, a pressão arterial (PA) e o ECG. A manobra de *Müller* promoveu uma PITN de aproximadamente  $-15$  cmH<sub>2</sub>O, juntamente com reduções significativas no VSVE e PA, e aumento na FC (De CORT *et al.*, 1993).

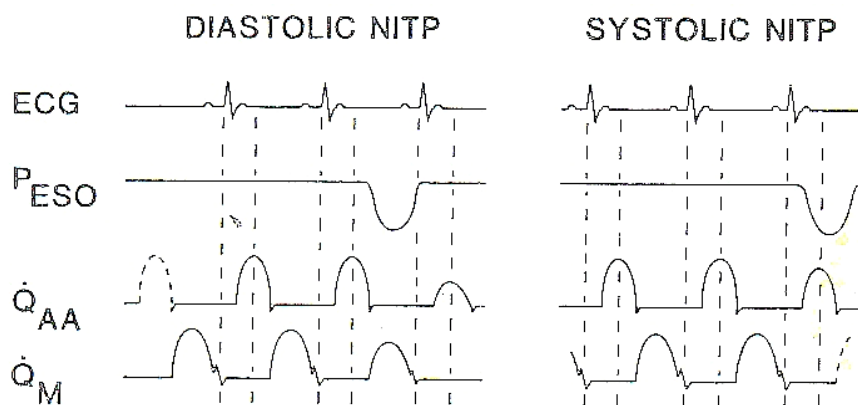
Outros trabalhos reportaram semelhante resposta do VSVE em respiração espontânea (MELCHER, 1976; KARINTOSKA *et al.*, 1993; INNES *et al.*, 1993) e contra cargas resistivas (MELCHER, 1976), que fazem aumentar a PITN. A Figura II.3 expressa o comportamento do VSVE dentro do ciclo respiratório, nas situações de ventilação espontânea e por pressão positiva.



**Figura II.3** – Delta VSVE (em %) vs. fase do ciclo respiratório (em radianos). Curva contínua: respiração espontânea. Curva pontilhada: ventilação mecânica. Os traços verticais indicam o início da expiração (INNES *et al.*, 1993).

### II.2.3 - Ação da Pressão Intra-Torácica Negativa nas Fases Sistólica e Diastólica do Ciclo Cardíaco

Outras evidências experimentais sugerem que a PITN possa diminuir o VSVE por mecanismos peculiares, dependendo da fase do ciclo cardíaco (PETERS *et al.*, 1989). No modelo experimental canino de Peters *et al.* (1989), esboçado na Figura II.4 a PITN foi efetuada nas fases diastólica ou sistólica do ciclo cardíaco, através da eletroestimulação do nervo frênico (ENF).



**Figura II.4** – Modelo experimental de Peters *et al.* (1989). Legenda:  $P_{ESO}$  = pressão esofágica,  $\dot{Q}_{AA}$  = fluxo da aorta ascendente,  $\dot{Q}_M$  = fluxo mitral,  $P_{ESO}$  = pressão esofágica, NITP = pressão intra-torácica negativa.

Os animais foram mecanicamente ventilados, antes da aplicação da ENF. Porém, a ventilação mecânica foi interrompida e dois ciclos cardíacos ocorreram antes da ENF, a fim de igualar as pré-cargas ventriculares, servindo como uma situação de controle.

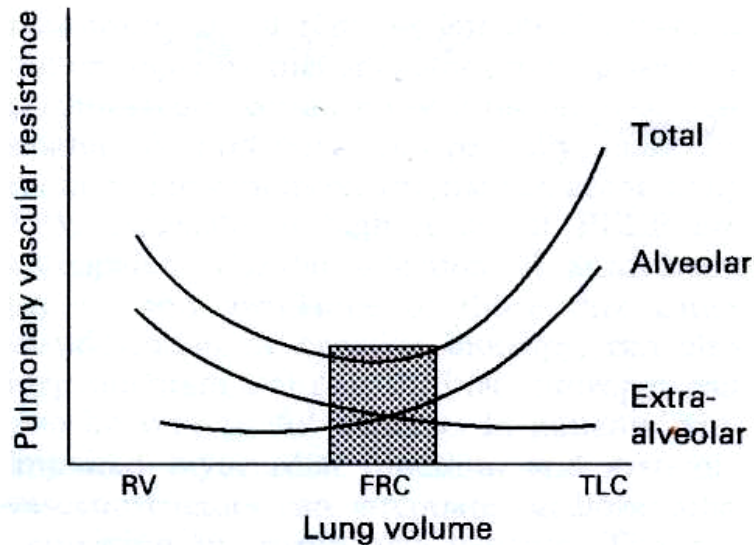
Na fase diastólica do ciclo cardíaco, a PITN acarretou um aumento nas pré-cargas do coração direito (quantificada pela PAD) e esquerdo (quantificada pela pressão diastólica final de ventrículo esquerdo ou PD<sub>f</sub>VE), medidas imediatamente antes da sístole seguinte. Apesar do aumento nas pré-cargas como um todo, o volume de enchimento ventricular esquerdo (VEVE) foi reduzido e, por conseguinte, o VSVE. Na fase sistólica do ciclo cardíaco, a PITN acarretou no aumento do volume sistólico final (VS<sub>f</sub>VE), que consiste no volume que permanece no VE após a sístole, que culminou na redução do VSVE.

#### **II.2.4 - Hipóteses para a Redução do Volume Sistólico de Ventrículo Esquerdo Resultante da Pressão Intra-Torácica Negativa**

O trabalho de Peters *et al.* (1989) ajudou a entender o comportamento do VSVE no ciclo respiratório, além de servir como suporte teórico para algumas hipóteses a este respeito (PETERS *et al.*, 1989; INNES *et al.*, 1993; KARINTOSKA *et al.*, 1993; De CORT *et al.*, 1993; BUDA *et al.*, 1975; VIROLAINEN *et al.*, 1995).

A hipótese da *interdependência ventricular* sugere que os aumentos do RV e da pré-carga do coração direito, provocados pela PITN, distendam os compartimentos atrial e ventricular direitos, exercendo um incremento nas forças superficiais do VE. Isto aumentaria a pressão intrapericárdica e faria deslocar o septo interventricular na direção do coração esquerdo, prejudicando seu enchimento. Este fenômeno também é relatado como *tamponamento cardíaco* (PETERS *et al.*, 1989). A pericardiectomia promoveu um aumento no VEVE e aumento significativo do VSVE, realçando o papel da pressão intrapericárdica na *interdependência ventricular* (PETERS *et al.*, 1989).

Outra hipótese é a do acúmulo de sangue na circulação pulmonar. Com este acúmulo menos sangue chegaria ao coração esquerdo, diminuindo sua pré-carga. A explicação para este fenômeno se dá por uma característica peculiar da circulação pulmonar. Enquanto os vasos torácicos aumentam sua capacitância em resposta a PITN, os capilares alveolares aumentam sua resistência, como mostra a Figura II.5.



**Figura II.5** – Curva da resistência vascular pulmonar, mostrando as alterações desta nos vasos extra-alveolares e alveolares em função do nível de insuflação pulmonar. Legenda: RV = volume residual, FRC = capacidade residual funcional, TLC = capacidade pulmonar total (SHEKERDEMIAN e BOHN, 1999).

Os capilares pulmonares se tornam mais resistivos com o aumento da pressão hidrostática exercida sobre eles, ou então, pela redução da pressão transmural (diferença entre as pressões internas e externas) nestes vasos, tendo como referência a pressão alveolar. Quando a pressão transmural é reduzida, neste caso, quando há expansão pulmonar, os capilares pulmonares sofrem uma compressão o que faz aumentar a suas resistências. A resistência será menor nos vasos das regiões dependentes do pulmão, em virtude de um aumento na pressão intra-capilar, que provoca o aumento na pressão transmural. Na postura ortostática, a região dependente do pulmão é a base, e nela há fluxo sanguíneo contínuo. No ápice, este fluxo é mínimo e na região central ele é intermitente (GUYTON e HALL, 1997; WEST, 1986). Os pontos críticos, nos quais pode haver acúmulo de sangue na circulação pulmonar são os vasos extra-alveolares e nos capilares da região central do pulmão, por causa da baixa resistência (BROMBERGER-BARNEA, 1981; PETERS *et al.*, 1989).

Há evidências, como foram mostradas, de que exista redução do VSVE durante manobra de Müller, em que não há expansão pulmonar. Portanto, a hipótese do acúmulo de sangue na circulação pulmonar, provavelmente, não pode explicar estes achados, na medida em que não há insuflação pulmonar (BROMBERGER-BARNEA, 1981).

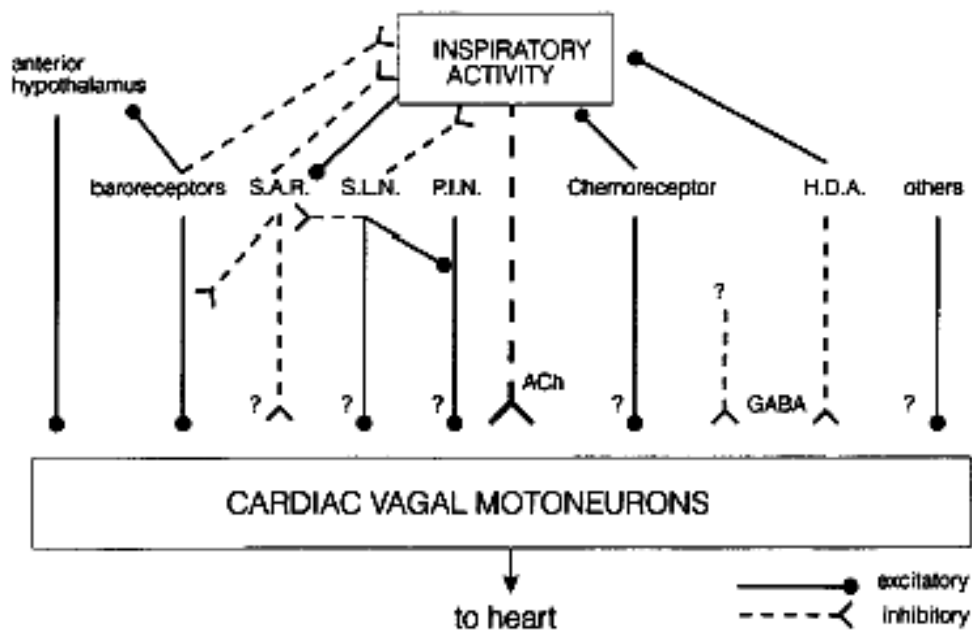
A pós-carga de VE, também, foi considerada outro fator determinante para a redução do VSVE na situação de PITN. Cabe destacar que na fase sistólica do ciclo cardíaco, como foi reportado Peters *et al.* (1989), houve um aumento no  $VS_fVE$  indicando acúmulo de sangue nos VE. Não existe um consenso sobre quais destas hipóteses melhor explique a redução do VSVE em resposta a PITN, embora elas sejam freqüentemente mencionadas.

## **II.3 - Hipóteses sobre a Gênese da ASR**

### **II.3.1 – Mecanismo de Controle Central do Ritmo Cardíaco**

O centro parassimpático cardioinibitório está localizado no bulbo (núcleo ambíguo – NA; e núcleo motor dorsal do vago - DVN) e recebe aferências a partir de receptores (mecânico-sensíveis e químico-sensíveis) periféricos e de neurônios vizinhos, como é o caso dos neurônios do centro respiratório. As vias aferentes para o centro cardioinibitório têm importância fundamental no barorreflexo, quimiorreflexo e no controle das interações cardio-respiratórias (TAYLOR *et al.*, 1999). Apesar de ainda não ser completamente elucidado o mecanismo de controle central do ritmo cardíaco pelo centro respiratório, já se têm evidências anatômicas e fisiológicas de sua existência e funcionamento (NEFF *et al.*, 2003; WANG *et al.*, 2003).

Neurônios aferentes, não apenas oriundos do centro respiratório, mas também dos receptores periféricos mecânicos e químicos, localizados no seio carotídeo e arco aórtico, e parede pulmonar podem estimular ou inibir o centro cardioinibitório (TAYLOR *et al.*, 1999). A modulação respiratória do ritmo cardíaco pode ocorrer pela inibição dos neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos, resultante da estimulação do centro respiratório ou inibição dos receptores periféricos. A Figura II.6 mostra um diagrama das vias aferentes em direção aos neurônios pré-ganglionares cardíacos (TAYLOR *et al.*, 1999).



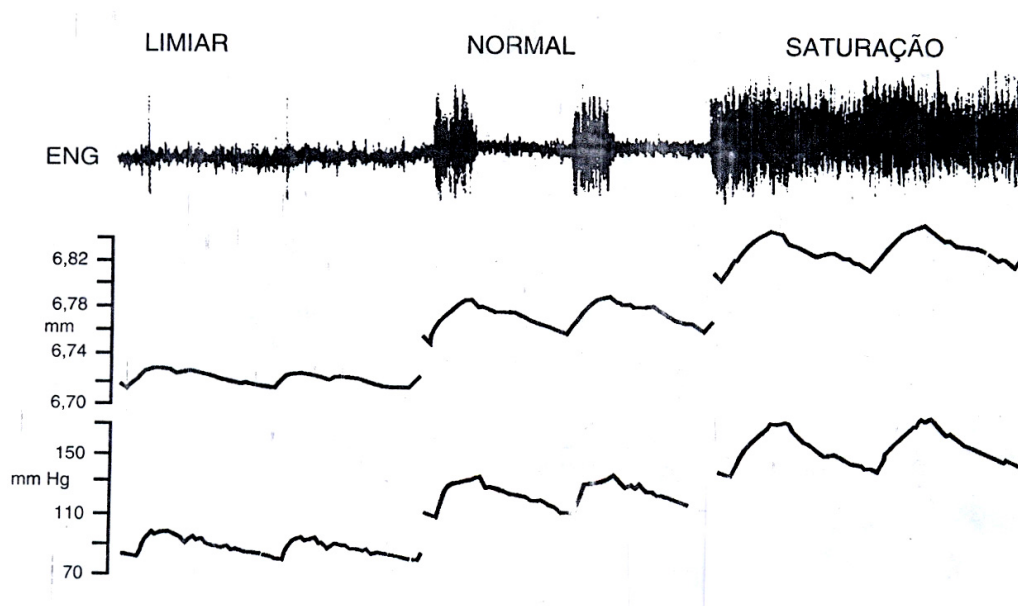
**Figura II.6** – Diagrama das vias aferentes aos neurônios pré-ganglionares cardíacos, oriundos dos quimiorreceptores, barorreceptores, neurônios inspiratórios, áreas de defesa hipotalâmica (HDA), sub-populações de neurônios pós-inspiratórios (PIN), receptores de estiramento pulmonar de adaptação lenta (SAR), nervo laríngeo superior (SLN) e outras vias (?) (TAYLOR *et al.*, 1999).

Os neurotransmissores envolvidos em cada via aferente, também vagal, podem ser inibitórios (ACh e GABA, por exemplo) e excitatórios sobre os neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos, dependendo da origem (dos tipos de receptores periféricos ou centro respiratório). As vias inibitórias e excitatórias estão sendo estudadas *in vitro*, e resultados apontam para a ação da ACh mediando a inibição dos neurônios pré-ganglionares cardíacos durante o período inspiratório (NEFF *et al.*, 2003; WANG *et al.*, 2003).

Neff *et al.* (2003) e Wang *et al.* (2003) encontraram, em seus experimentos com ratos, resultados que sugerem haver uma ação conjunta da ACh, GABA e glicina, três neurotransmissores com ação inibitória, sobre os neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos. Encontraram que a frequência de eventos GABAérgicos e glicinérgicos nestes neurônios aumentaram pela aplicação de correntes de Cl<sup>-</sup>, uma técnica usada para gerar potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSI), similares aos causados pela inspiração.

### II.3.2 - Mecanismo Barorreflexo

Este mecanismo atua através do sistema nervoso autônomo, alterando o ritmo cardíaco, a força de contração cardíaca e o RV, com vistas a compensar as variações agudas da PA (GUYTON e HALL, 1997; AIRES, 1999). Os barorreceptores, localizados nas paredes arteriais do seio carotídeo e arco aórtico, são estimulados quando há estiramento nestes vasos, provocados pelo aumento da PA sistólica (PAS), como mostra a Figura II.7.



**Figura II.7** – Estímulos nervosos dos barorreceptores do arco aórtico, em resposta aos aumentos da PA sistólica, captados no nervo depressor aórtico. A atividade nervosa foi medida por eletroneuronografia (ENG), em três níveis de PA média (PAM). Nota-se, também, os fenômenos limiar e de saturação da atividade nervosa baroreceptora (AIRES, 1999).

Estes receptores respondem diferentemente dependendo da PA média (PAM), como foi visto na Figura II.7. Dentro de uma faixa fisiológica, a estimulação dos barorreceptores é mais efetiva do que nas faixas extremas ou patológicas (GUYTON e HALL, 1997; DeBOER *et al.*, 1987). Esta característica dos barorreceptores é conhecida como fenômeno limiar e de saturação (DeBOER *et al.*, 1987).

Quando há um aumento da PAS, dentro da faixa fisiológica, os barorreceptores aumentam a transmissão dos sinais aferentes, através dos nervos vago e glossofaríngeo, para o núcleo do trato solitário (NTS), localizado no bulbo. Em resposta a este aumento na transmissão de sinais, o NTS envia sinais (excitatórios) aos centros cardioinibitório

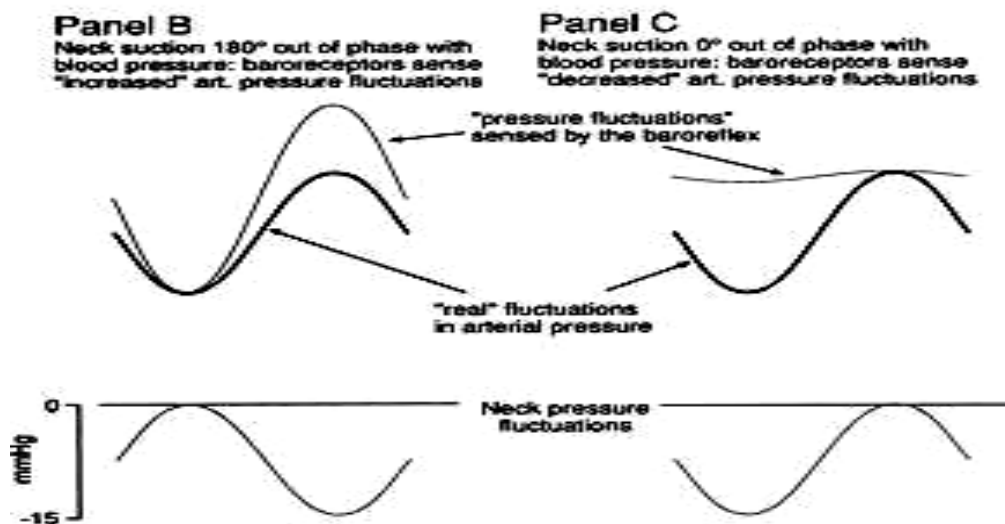


vagal e (inibitórios) vasomotor simpático, também localizados no bulbo. Finalmente, os centros vagal e simpático irão enviar sinais eferentes ao coração e aos vasos, fazendo diminuir a FC (por estimulação vagal) e o RV (por inibição simpática), resultando nas reduções do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) e, conseqüentemente, da PA (GUYTON e HALL, 1997; AIRES, 1999).

Quando há uma diminuição da PAS, dentro da faixa fisiológica, os barorreceptores reduzem a transmissão dos sinais ao NTS, que por sua vez envia sinais (inibitórios) ao centro cardioinibitório vagal e (excitatórios) ao centro vasomotor simpático. Finalmente, os centros vagal e simpático irão enviar sinais eferentes ao coração e aos vasos, fazendo aumentar a FC (por inibição vagal) e o RV (por estimulação simpática), resultando no aumento do débito cardíaco (DC) e, conseqüentemente, da PA (GUYTON e HALL, 1997; AIRES, 1999).

Existe uma técnica não-invasiva para estimular os barorreceptores. Esta técnica utiliza um dispositivo acoplado ao pescoço, semelhante a um colar, capaz de promover o estiramento nos barorreceptores e, com isso, mimetizar a estimulação decorrente do aumento da PA, sem contudo promover alterações na PA. Este dispositivo funciona através de pressões negativas (sucção) com formas de onda específicas, controladas por um gerador de funções.

Piepoli *et al.* (1997) usaram este dispositivo, gerando ondas senoidais na mesma frequência da respiração (fixa em 15 ipm) e numa frequência distinta (fixa em 12 ipm), a fim de investigar o efeito do barorreflexo sobre a geração da ASR. As oscilações respiratórias da PAS (ou provocadas pela respiração) não foram afetadas pela sucção do pescoço, entretanto suprimiram ou maximizaram o efeito destas oscilações sobre os barorreceptores. O modelo experimental de Piepoli *et al.* (1997), que foi apresentado na Figura II.8, ilustra esta supressão ou maximização da resposta barorreflexa às oscilações respiratórias da PAS.

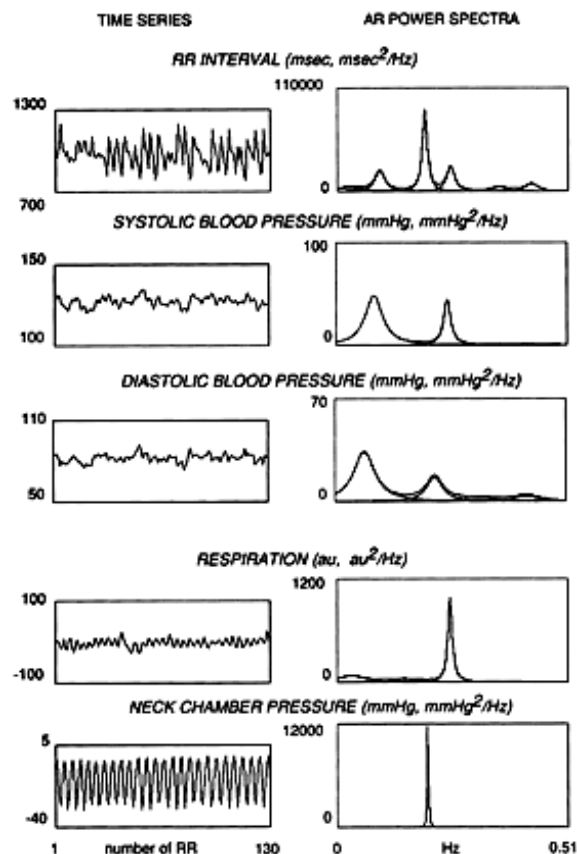


**Figura II.8** – Modelo experimental de Piepoli *et al.* (1997) para suprimir ou maximizar a  $A_{ASR}$ , ou oscilações respiratórias da PAS. No painel B (à esquerda), o estímulo aplicado a 180° do início da inspiração acentuou as flutuações de pressão sentidas pelos barorreceptores. No painel C (à direita), o estímulo aplicado a 0° do início da inspiração atenuou as flutuações de pressão sentidas pelo barorreceptores.

Três achados do estudo de Piepoli *et al.* (1997) chamaram a atenção no que diz respeito à ASR: 1) o estímulo barorreceptor aplicado na frequência da respiração manteve as oscilações cardíacas na mesma frequência, mesmo quando a respiração foi interrompida (apnéia) por 20 s; 2) existiram posições específicas dentro do ciclo respiratório (0° ou 180° ou 270°), que variaram para cada indivíduo, nas quais os estímulos barorreceptores (efetuados em passos de 90°) suprimiram maximamente a ASR e; 3) a ASR não foi afetada quando o estímulo barorreceptor foi aplicado numa frequência distinta da respiração.

Estes achados sugerem que o barorreflexo seja um mecanismo potente para geração das oscilações cardíacas, mas logicamente não resolvem totalmente a questão da gênese da ASR. O último achado de Piepoli *et al.* (1997) chamou atenção, pois não ficou claro se o barorreflexo respondeu simultaneamente às oscilações respiratórias da PAS e as oscilações do estímulo barorreceptor, como mostra a Figura II.9.

## CYCLICAL NECK SUCTION AT NEAR RESPIRATORY FREQUENCY



**Figura II.9** - Aplicação de sucção do pescoço numa frequência próxima (12 ipm) a da respiração (15 ipm). Notar que as oscilações respiratórias da PAS estão íntegras e que existem dois picos no espectro do IRR, referentes à respiração e ao estímulo barorreceptor (PIEPOLI *et al.*, 1997).

### II.3.3 - Reflexo de Bainbridge

Existem receptores de estiramento nos átrios, que podem evocar aumento da FC em resposta ao aumento da pressão. Estes receptores “transmitem seus sinais aferentes para o bulbo, através dos nervos vagos. A seguir, são transmitidos sinais eferentes tanto pelos vagos quanto pelos nervos simpáticos, a fim de aumentar a frequência cardíaca e, presumivelmente, a força de contração” (GUYTON e HALL, 1997).

### II.3.4 - Feedback Eletro-Mecânico

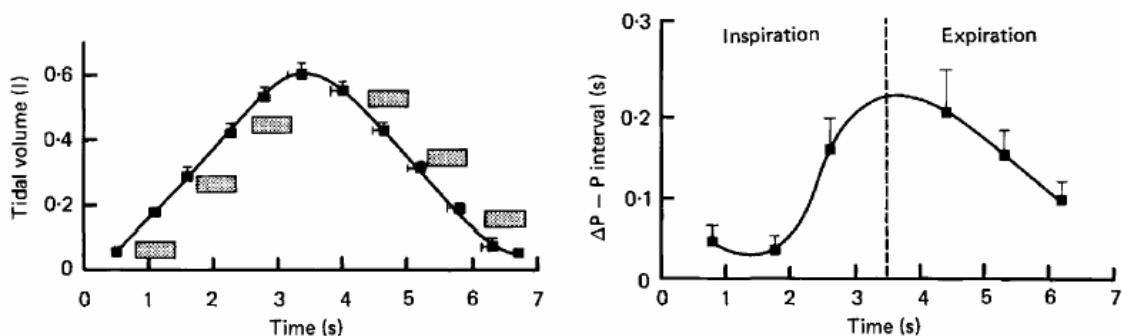
A distensão da parede atrial direita provoca o estiramento mecânico do nodo sinusal e, em consequência disto, aumenta diretamente a FC por 10 a 20 % (GUYTON e HALL, 2002).

Mais recentemente, foi proposto que a relação de dependência de voltagem e tempo de abertura dos canais iônicos das células do nodo sinusal poderia ser alterada pelo estiramento mecânico durante a inspiração (COOPER e KOHL, 2003).

### II.3.5 - “Porta Respiratória”

A estimulação barorreceptora aplicada na inspiração apresenta uma resposta de menor magnitude sobre o ritmo cardíaco do que a aplicada na expiração (ECKBERG *et al.*, 1980; ECKBERG, 2003). A “porta respiratória” supõe que exista um fenômeno contínuo de “abertura” e “fechamento” da atividade autonômica, que é comandada pela fase do ciclo respiratório (ECKBERG, 2003).

Eckberg *et al.* (1980) estimulou os barorreceptores em fases específicas do ciclo respiratório, no início, meio e fim da inspiração e expiração. As respostas barorreflexas foram mais acentuadas no final da inspiração e atingiram seu ápice no início da expiração, como mostra a Figura II.10.



**Figura II.10** – O painel à esquerda mostra um ciclo respiratório, através de um gráfico do volume pulmonar, e os pontos onde foi aplicado o estímulo barorreceptor. O painel à direita mostra o intervalo P-P e a sua resposta ao estímulo barorreceptor (notar que no final da inspiração e início da expiração as respostas barorreflexas foram mais expressivas).

### II.3.6 - Receptores de Estiramento Pulmonar

Taha *et al.* (1995) estudaram a influência da desnervação pulmonar, a partir de pacientes transplantados de pulmão, sobre as oscilações da FC. Para tanto, as inervações cardíacas foram preservadas. Concebendo um sutil papel para os receptores de estiramento pulmonar, uma vez que o reflexo inibitório de Hering-Breuer para a

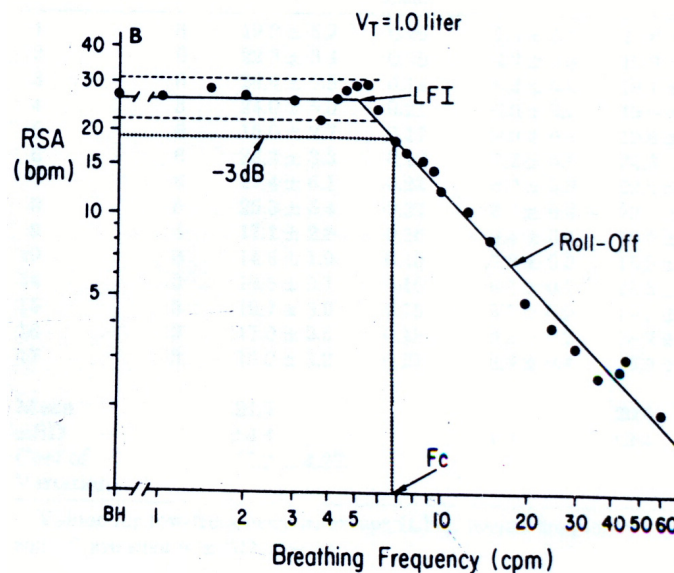
insuflação pulmonar em adultos é relativamente fraco, foi testada a hipótese de que estes receptores não exerciam significativa influência sobre a gênese da ASR.

Os pacientes transplantados de pulmão tinham, aproximadamente, metade da  $A_{ASR}$  em comparação ao grupo controle (indivíduos normais e um transplantado de fígado). A ASR foi quantificada por análise da potência espectral entre 0,15 e 0,3 Hz. Concluiu-se, que os receptores de estiramento pulmonar exercem um papel importante para a gênese da ASR, mas não se descartaram outros possíveis mecanismos geradores (TAHA *et al.*, 1995).

## II.4 – Relação dos Parâmetros Ventilatórios com a ASR

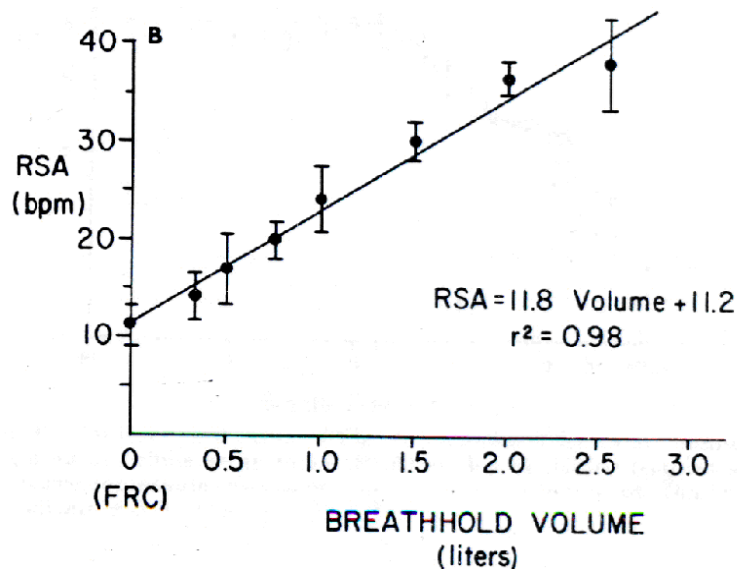
### II.4.1 - Relação do VC e da FR com a ASR

O estudo de Hirsh e Bishop (1981) investigou as influências da FR e do VC sobre a  $A_{ASR}$ . A influência da FR foi investigada, mantendo-se o VC fixo e analisando as oscilações da FC dentro de cada ciclo respiratório. A Figura II.11 mostra a relação entre  $A_{ASR}$  e FR estimada pelo modelo logarítmico (HIRSH e BISHOP, 1981).



**Figura II.11** – Modelo logarítmico de Hirsh e Bishop (1981) para a relação entre a  $A_{ASR}$  e a FR, mantendo o VC constante. Os parâmetros característicos deste modelo são: *low-frequency intercept* (LFI) - representa a  $A_{ASR}$  em FR abaixo de 6 ipm; *corner frequency* ( $F_c$ ) – representa a FR em que a  $A_{ASR}$  é “ótima” (isto é,  $LFI \cdot 0,707$ ); *roll-off* – representa o decaimento linear da  $A_{ASR}$  com a FR (expresso em  $bpm \cdot ipm^{-1}$ ).

A influência do VC foi investigada solicitando-se aos voluntários que a inspiração fosse interrompida ao seu término (apnéia) em volumes acima da capacidade residual funcional (CRF) e, foi analisada a primeira oscilação da FC que sucedeu esta manobra. A Figura II.12 mostra a relação entre  $A_{ASR}$  e VC estimada pelo modelo linear (HIRSH e BISHOP, 1981).

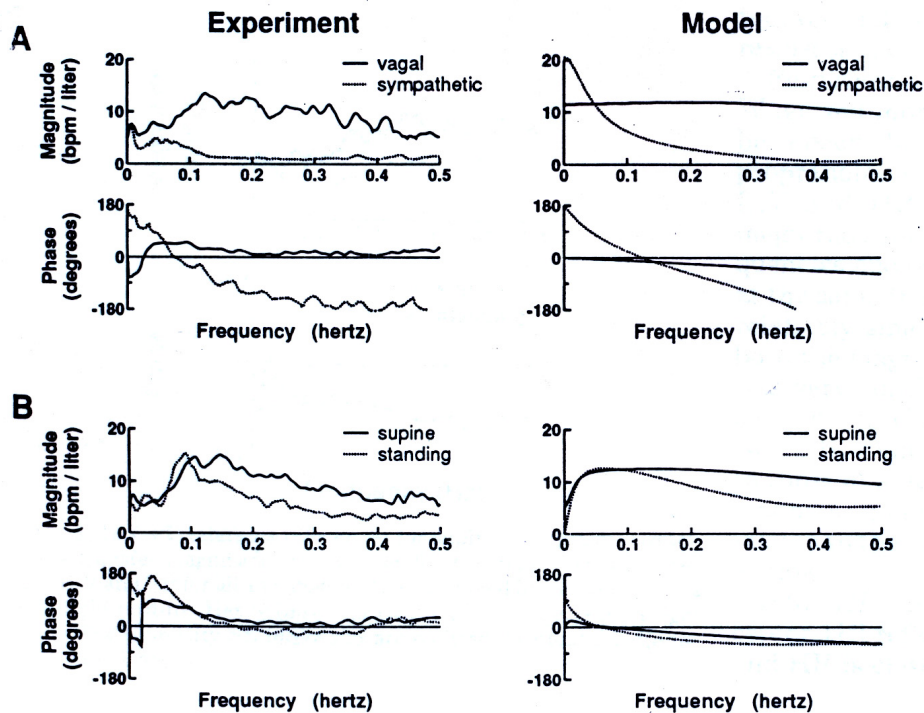


**Figura II.12** – Modelo linear de Hirsh e Bishop (1981) para a relação entre  $A_{ASR}$  e VC, em FR constante (nula). Realizaram-se apnéias, tendo como volume pulmonar o encontrado ao final da inspiração, na ausência de fluxo pelas vias aéreas. Os parâmetros característicos deste modelo são: *slope* ou coeficiente angular entre  $A_{ASR}$  e VC; *intercept* ou valor de  $A_{ASR}$  em que o VC é zero. FRC, capacidade residual funcional.

Os parâmetros dos modelos de Hirsh e Bishop (1981) podem lançar luz sobre características relevantes da  $A_{ASR}$  em relação ao VC e a FR. No modelo linear (independente da FR ou em apnéia), o *intercept* não-nulo considera que no nível da CRF existam outros fatores causadores da  $A_{ASR}$ . No modelo logarítmico (independente do VC ou em VC constante) o parâmetro  $F_c$  esteve próximo ao valor de 0,1 Hz (6 ipm).

O modelo de Saul *et al.* (1989 e 1991) estudou a relação entre  $A_{ASR}$  e FR, sem o controle do VC. Estimaram a  $A_{ASR}$  por um modelo de função de transferência (filtro passa-baixas) entre os sinais de volume instantâneo (entrada) e FC instantânea (saída). Usaram um protocolo de controle voluntário da respiração denominado *broad-band*, em que o período respiratório ( $T_{TOT}$ ) variou ciclo-a-ciclo de acordo com um ruído branco (com distribuição probabilística de Poisson). Seu modelo, mostrado na Figura II.13, foi

construído nas condições com predominância vagal (bloqueio  $\beta$ -adrenérgico e posição supina) e com predominância simpática (bloqueio colinérgico ou muscarínico e posição ortostática).

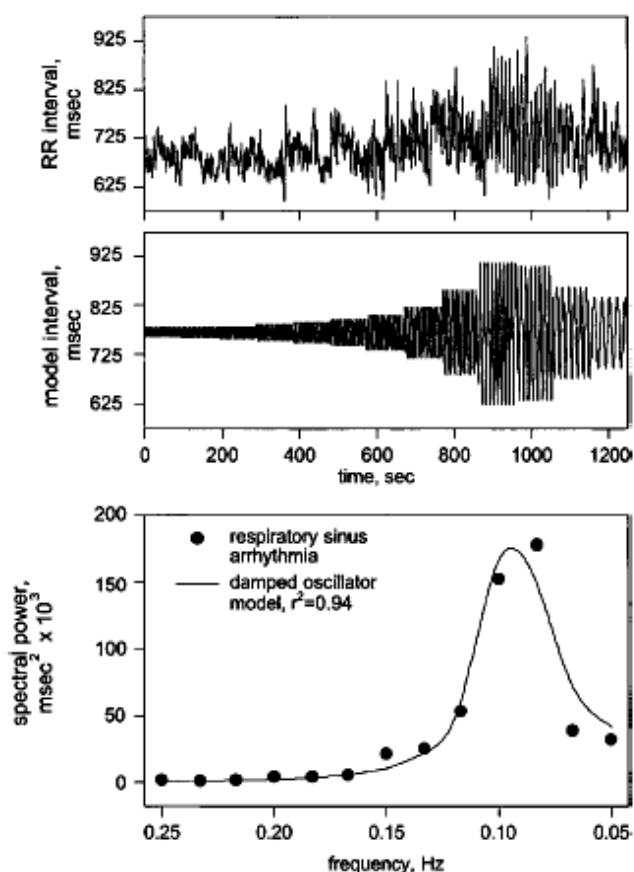


**Figura II.13** – Modelo de Saul *et al.* (1991) mostrando a resposta em magnitude e fase da função de transferência entre volume instantâneo e FC instantânea nas situações: pós-administração de bloqueadores autonômicos vagal e simpático, além de variações na postura (supina e ortostática).

Os espectros de magnitude e fase mostraram características distintas para as condições com predominância vagal e simpática. Na condição com predominância vagal, a partir de 0,15 Hz a magnitude atingiu seu máximo e diminuiu progressivamente, enquanto a fase foi próxima de zero. Na condição com predominância simpática, a partir de 0,1 Hz a magnitude foi progressivamente reduzida em comparação com a condição anterior e a fase foi deslocada para valores negativos, ou seja, a subida da FC atrasou o início da subida do volume instantâneo (SAUL *et al.*, 1991).

O modelo de Taylor *et al.* (2001), denominado de “oscilador amortecido”, estimou a relação entre  $A_{ASR}$  e FR e as contribuições vagal (fator *driving*, mencionado adiante) e simpática (fator *damping* ou de amortecimento, mencionado adiante). A  $A_{ASR}$  foi estimada através da potência espectral na banda correspondente à  $\pm 0,02$  Hz em torno da FR central.

A FR foi controlada em degraus descendentes ( $1 \text{ ipm} \cdot \text{degrau}^{-1}$ ), começando em 15 ipm e terminando em 3 ipm, tendo cada degrau a duração de 96 s. Este protocolo de controle da FR foi aplicado nas situações de VC variável (calculado visando manter a normocapnia) e de VC constante (a normocapnia foi mantida através de inalação de uma mistura com 90% de  $\text{CO}_2$  balanceada com  $\text{O}_2$ ). A relação entre  $A_{\text{ASR}}$  e FR obtida no experimento de VC variável foi mostrada no gráfico inferior da Figura II.14:



**Figura II.14** – Modelo do “oscilador amortecido” de Taylor *et al.* (2001). Gráfico superior: intervalo R-R interpolado a 4 Hz; Gráfico central: intervalo R-R ajustado ao modelo e; Gráfico inferior: relação entre  $A_{\text{ASR}}$  e FR. Notar a máxima  $A_{\text{ASR}}$  na FR próxima de 0,1 Hz, que foi o valor de  $c$  (frequência de ressonância) usado nas simulações do modelo.

A influência simpática (parâmetro *damping influence*) diminuiu a influência vagal (parâmetro *driving force*), desafiando a noção de que a ASR seja mediada apenas pela atividade autonômica vagal (TAYLOR *et al.*, 2001).



#### II.4.2 - Relação da $P_aCO_2$ com a ASR

A composição gasométrica basal do sangue arterial de um indivíduo saudável é mantida em torno de limites fisiológicos, através do controle da ventilação e de ajustes cardiovasculares (MARSHALL, 1994).

Os quimiorreceptores, localizados no seio carotídeo e arco aórtico, são estimulados, isto é, aumentam a transmissão de sinais aferentes (vagais) para os centros nervosos bulbares (área S ou quimiossensível, cardioinibitório e vasomotor) quando há diminuição dos valores basais da  $P_aO_2$  e, também, quando a  $P_aCO_2$  ou a  $[H^+]$  arterial superam esses valores (MARSHALL, 1994). A estimulação quimiorreflexa ocorre de forma dinâmica para a  $P_aCO_2$  e  $[H^+]$  arterial, o mesmo não ocorre quando estes são estimulados pela redução da  $P_aO_2$ . Esse comportamento dinâmico para a  $P_aCO_2$  e a  $[H^+]$  arterial faz com que ocorra aumento da frequência de descarga aferente aos centros nervosos bulbares de forma oscilatória (MARSHALL, 1994).

A resposta cardiovascular primária à estimulação quimiorreflexa é a bradicardia, através da estimulação direta da atividade vagal dos neurônios pré-ganglionares cardíacos. A resposta secundária é oposta à primária, isto é, leva a uma taquicardia reflexa pela estimulação dos neurônios inspiratórios, que promovem inibição vagal dos neurônios pré-ganglionares cardíacos. Além disso, o aumento do VC acarreta a estimulação dos receptores de estiramento pulmonar de adaptação lenta, conduzindo, também, à taquicardia, podendo mascarar os efeitos primários da estimulação quimiorreflexa quando o padrão ventilatório não é controlado (MARSHALL, 1994; SASANO *et al.*, 2002).

O efeito global da  $P_aCO_2$  sobre os batimentos cardíacos sob padrão ventilatório controlado é o aumento da  $A_{ASR}$  (SASANO *et al.*, 2002). Isto ocorreria, através da predominância das respostas primárias na expiração e das secundárias na inspiração, como foi sugerido por Sasano *et al.* (2002), que testou o efeito do aumento nos níveis da  $PETCO_2$ , em ventilação controlada (VC e FR constantes), sobre a  $A_{ASR}$ . Entretanto, Sasano *et al.* (2002) encontraram uma bradicardia significativa (aumento do intervalo R-R médio) partindo de uma  $PETCO_2$  de 30 para 40 mmHg, não sendo encontrada a mesma bradicardia quando a  $PETCO_2$  aumentou de 40 para 50 mmHg. Pode ter havido um aumento no tônus vagal em decorrência do aumento da  $PETCO_2$  de 30 para 40 mmHg, que também faria aumentar a  $A_{ASR}$  (SASANO *et al.*, 2002; ECKBERG, 2003).

### II.4.3 - Relação da $T_I:T_E$ com a ASR

Strauss-Blasche *et al.* (2000) estudaram o efeito da variação dos tempos inspiratórios e expiratórios sobre a  $A_{ASR}$  e a VFC. Doze voluntários foram treinados a manter fixa sua FR em 10 ipm, sem o controle do VC, e a variarem a  $T_I:T_E$  de duas formas: inspiração curta e expiração longa (SILE), e inspiração longa e expiração curta (LISE). Na condição de SILE, a  $T_I:T_E$  foi em média de 1:3,4 contra 1:1 em LISE e de 1:1,8 na ventilação espontânea.

A  $A_{ASR}$  (expressa em logaritmo) foi estatisticamente maior na condição de SILE em relação à LISE e à ventilação espontânea. A inclinação negativa do IRR, acompanhando a inspiração, foi estatisticamente superior em SILE do que em LISE. A inclinação positiva do IRR em SILE, acompanhando a expiração, não foi diferente das outras condições estudadas. A hipótese de que a inspiração curta tenha acentuado o bloqueio vagal em SILE foi discutida com base no mecanismo barorreflexo, no entanto não foram realizadas medições da PA, o que dificulta suportar tal hipótese.

## II.5 - Protocolos de Controle Ventilatório

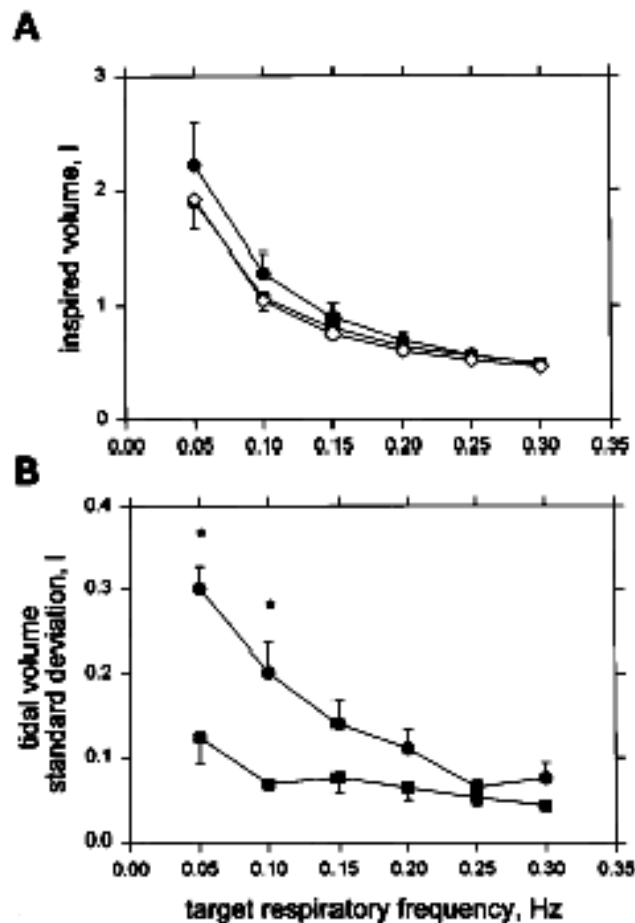
O controle voluntário da ventilação apresenta vantagens e desvantagens sobre a estimativa da  $A_{ASR}$ . A principal vantagem é a diminuição do grau de incerteza nos resultados, principalmente, quando se pretende usá-la como um índice mais fidedigno da função autonômica cardíaca. A principal desvantagem é a de estar realizando-se um modo artificial (consciente) de ventilação, que não reflete exatamente a condição fisiológica. Alguns estudos se propuseram a testar protocolos de controle ventilatório, defendendo ou não a sua aplicação, entretanto vários deles apresentaram falhas metodológicas e conclusões equivocadas.

### II.5.1 - VC Controlado vs. VC Não-Controlado

Cooke *et al.* (1998) empregaram diferentes protocolos de controle ventilatório, comparando-os quanto à estimativa da  $A_{ASR}$ , realizada através da função de transferência entre FC e volume instantâneo. Foram testados cinco protocolos: 1) ventilação não-controlada por 5 min (**NB** de *normal breathing*); 2) FR controlada em degraus descendentes e sem controle do VC (**SW-U** de *stepwise with uncontrolled tidal volume*); 3) FR controlada em degraus descendentes e com controle do VC (**SW-C** de

*stepwise with controlled tidal volume*) calculado, pela equação de *Bohr*, para manter a normocapnia; 4) padrão *broad-band* (**RB** de *random breathing*) e; 5) FR fixa em 0,25 Hz (**FF**). Concluíram que o protocolo SW-C reduziu a  $A_{ASR}$  na FR de 0,1 Hz em comparação ao protocolo SW-U. Os protocolos RB e FF reduziram a  $PETCO_2$  e, também, a  $A_{ASR}$ .

Embora a conclusão de *Cooke et al.* (1998) aponte para uma redução da  $A_{ASR}$  no protocolo SW-C, na verdade ocorreu um aumento da  $A_{ASR}$  no protocolo SW-U. Este aumento pode ser explicado pela variabilidade do VC no protocolo SW-U, sendo visto pela Figura II.15B.



**Figura II.15** – (A) VC médios e (B) desvios padrão dos VC entre os protocolos SW-U e SW-C. Quadrados fechados: protocolo SW-C; Círculos fechados: protocolo SW-U; Losangos abertos: VC alvo calculado para manter a normocapnia no protocolo SW-C (*COOKE et al.*, 1998).

Apesar dos valores médios do VC estarem próximos ao VC alvo nos protocolos SW-U e SW-C (Figura II.15A), os desvios padrão foram diferentes estatisticamente nas

FR de 0,1 e 0,05 Hz (Figura II.15B), sendo maiores no protocolo SW-U. Portanto, não se pode afirmar que a diferença encontrada na  $A_{ASR}$  entre os protocolos SW-C e SW-U tenha sido provocada pelo controle do VC e sim pela variabilidade deste. Esta falha de interpretação tem sido relatada, o que na realidade representa um efeito de cancelamento, na média, dos valores extremos de VC (RITZ e DAHME, 2006).

Portanto, o controle do VC mostrou-se um procedimento eficaz para reduzir a variabilidade inter-individual desta variável e a incerteza quanto a sua influência sobre a estimativa da  $A_{ASR}$ .

### II.5.2 - FR Controlada vs. FR Não-Controlada

O controle voluntário da FR tem sido comparado ao modo espontâneo da FR, com vistas a descobrir se este provoca alguma diferença na estimativa da  $A_{ASR}$ . Contudo, muitos estudos não controlaram corretamente os parâmetros ventilatórios, principalmente o VC, ou usaram técnicas pouco robustas para estimar a  $A_{ASR}$  (BLOOMFIELD *et al.*, 2001; PINNA *et al.*, 2006; PATWARDHAN *et al.*, 1995a).

A técnica da potência espectral (integral) do IRR na banda de 0,15 a 0,4 Hz, designada por HF, é pouco robusta, tendo em vista que a variabilidade da FR pode provocar um “espalhamento” do espectro de HF, muitas vezes, invadindo a banda de LF (BEDA *et al.*, 2007).

Bloomfield *et al.* (2001) compararam as estimativas da  $A_{ASR}$ , feitas por HF (em  $\text{ms}^2$ ), nas situações de FR controlada e não-controlada. A FR controlada foi estabelecida como o valor médio da FR espontânea. Houve modificações na forma do espectro de HF na FR controlada, com picos mais “estritos” e com maior amplitude. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa de HF entre as duas situações, apesar de um “ligeiro” aumento do VC, que provocou uma tendência ao aumento de HF na situação de FR controlada. Eles também encontraram uma pequena diferença (redução) de HF aumentando-se a FR de forma controlada.

Pinna *et al.* (2006) não encontraram diferença de HF entre as situações de FR controlada, mantida fixa em 0,25 Hz (15 ipm), e a de FR espontânea, dentro da banda de HF. O VC tendeu a ser maior na FR controlada, o que provocou uma ligeira hiperventilação e queda da  $FETCO_2$ . Diferentemente de Bloomfield *et al.* (2001), eles trabalharam com unidades normalizadas, que podem realçar as verdadeiras diferenças de HF (MALIK, 1996).

Brown *et al.* (1993), testaram a influência do aumento controlado da FR sobre a  $A_{ASR}$ , quantificada através da potência espectral numa banda em torno de 0,04 Hz da FR central, identificada no espectro do sinal respiratório. Esta técnica mostra-se mais sensível à  $A_{ASR}$  em resposta as variações da FR do que quando a mesma é quantificada por HF, que mantêm fixa a banda espectral entre 0,15 e 0,4 Hz. Logo, existem indícios de que HF seja pouco sensível na identificação de diferenças da  $A_{ASR}$  com mudanças da FR.

Patwardhan *et al.* (1995b) apresentaram, no nosso ponto de vista, um melhor desenho experimental em comparação aos outros estudos visando comparar as situações controlada e espontânea. Seu protocolo previu a sobreposição do próprio padrão espontâneo, tanto da FR quanto do VC. Eles encontraram que o modo controlado provocou aumento dos valores médios da FC e PA, e redução de HF. Concluíram que o modo controlado de ventilação induziu a redução da função autonômica (vagal) na regulação cardiovascular (PATWARDHAN *et al.*, 1995b).

O protocolo de Patwardhan *et al.* (1995b) pode ter sido eficaz no controle dos padrões ventilatórios, mas pode ter induzido o *stress* nos indivíduos, na medida em que provocou mudanças nos valores médios da FC e PA, não sendo essas mudanças encontradas quando a FR é controlada de forma, aparentemente, pouco estressantes (HAYANO *et al.*, 1994; BROWN *et al.*, 1993). Conseqüentemente, ressalta-se a importância da adoção de estratégias que diminuam o *stress* durante o modo controlado de ventilação.

### **II.5.3 - Cargas Resistivas**

Calabrese *et al.* (2000) aplicaram cargas resistivas à entrada das vias aéreas, com o intuito de induzir mudanças na PITN e nos padrões ventilatórios, influenciando a ASR. Os padrões ventilatórios foram modificados pela aplicação destas cargas, tendo ocorrido aumentos no VC, no  $T_{TOT}$  e na excursão da PITN (chegando a  $-6 \text{ cmH}_2\text{O}$ ).

Posteriormente, foi solicitado aos voluntários ( $n = 7$ ) que controlassem suas FR, aproximando-as das obtidas com as cargas, mas sem a aplicação delas. Os resultados não mostraram diferença entre as duas situações (com carga e sem carga), sugerindo que a influência das cargas resistivas na ASR ocorra pela mudança no padrão ventilatório (aumento do  $T_{TOT}$ ) e não pela ação hemodinâmica (mecanismo barorreflexo), provocada pela excursão da PITN. A hipótese para explicar a influência do  $T_{TOT}$  na ASR foi a de um maior tempo para a ação e remoção da ACh na fase expiratória da respiração.

#### II.5.4 - Emprego de Tarefas Cognitivas, de Atenção e de Estresse

A influência do estresse e de tarefas comportamentais sobre a VFC, assim como sobre a ASR, é limitada pela mudança dos padrões ventilatórios (BERNARDI *et al.*, 2000; BEDA *et al.*, 2007). O controle ventilatório em tais tarefas é contraproducente, na medida em que diminui a atenção e o desempenho nas mesmas, além de acarretar um estresse adicional aos voluntários (RITZ e DAHME, 2006).

Bernardi *et al.* (2000) investigaram os efeitos de diferentes tarefas comportamentais, como a leitura de um texto neutro (tarefa de atenção), a realização de operações matemáticas de subtração (tarefa de *stress*) e a verbalização, sobre a VFC. A verbalização livre, sem a execução de nenhuma tarefa comportamental, reduziu o IRR médio (taquicardia), aumentou a potência espectral (absoluta e normalizada) na banda de baixa frequência (LF) e o desvio padrão (variabilidade) do IRR, além de ter reduzido a FR, relativos à ventilação espontânea (sem verbalização). As duas tarefas comportamentais sem verbalização, também, diminuíram a FR e o IRR médio, além de reduzirem a variabilidade no IRR e a ASR (potência de HF), sendo quase todos estes efeitos, com exceção da variabilidade no IRR, mais pronunciados na situação de *stress*, em relação à ventilação espontânea (sem verbalização). A ASR não foi corretamente estimada, pois a FR não se concentrou na banda de HF, isto é, entre 0,15 e 0,4 Hz.

Beda *et al.* (2007) realizou um protocolo similar ao de Bernardi *et al.* (2000), tendo verificado que a resposta cardiovascular dos indivíduos às tarefas apresentou dependência com a FR espontânea dos mesmos. No grupo de voluntários com FR espontânea abaixo de 10 ipm, a potência de LF foi maior na situação espontânea do que nas tarefas de leitura e operações matemáticas sem verbalização, enquanto no grupo com a FR espontânea acima de 10 ipm, houve um aumento deste parâmetro nas mesmas tarefas. As FR nas tarefas envolvendo verbalização foram menores, tendo comprometido a estimativa da potência de LF, devido ao deslocamento da FR e da ASR para a banda de LF (entre 0,04 e 0,15 Hz). A ASR (potência de HF) foi reduzida e a FC média aumentada nas tarefas sem verbalização em comparação à situação espontânea, tendo ocorrido, também, um aumento da FR.

As respostas ventilatórias nas tarefas sem verbalização foram contraditórias nos dois estudos mencionados, isto é, houve aumento da FR no estudo de Beda *et al.* (2007), o contrário ocorrendo no estudo de Bernardi *et al.* (2000). No caso de Bernardi *et al.* (2000) a estimativa da ASR pela potência de HF seria comprometida devido a redução da FR, não estando concentrada na banda de HF.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGIA**

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), sendo emitida a aprovação no mês de dezembro do ano de 2005. Uma cópia do registro de aprovação do projeto está disponibilizada no ANEXO A.

#### **III.1 – Amostra**

A população almejada para o estudo foi de adultos jovens e saudáveis. Para tanto, foi realizado uma anamnese para avaliar se os voluntários respeitaram aos seguintes critérios de inclusão: faixa etária entre 18 e 35 anos, a abstinência ao uso de medicamentos anti-hipertensivos, de bloqueadores autonômicos, de ansiolíticos ou de qualquer outro medicamento de natureza cardiovascular, pulmonar e/ou humoral. O tamanho da amostra pretendido foi igual ou superior a 10 voluntários, a partir de uma busca aos artigos especializados.

Os voluntários foram solicitados a ler calmamente um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a preenchê-lo em caso de aceitação das cláusulas (elaboradas conforme capítulo IV, da Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde). Uma cópia do TCLE está disponibilizada no ANEXO B.

#### **III.2 – Instrumentação**

O sinal analógico de vazão (ou fluxo) foi obtido com um pneumotacógrafo (PTC) de orifício variável modelo 279331 (Hamilton Medical, Suíça) associado a um transdutor diferencial de pressão modelo 176PC07HD2 (Honeywell, EUA), pertencente ao módulo de transdutores para mecânica respiratória (MOTRAMERE nº 6) do Laboratório de Engenharia Pulmonar da COPPE. As tarefas deste módulo de transdutores foram de amplificar e filtrar o sinal de vazão (filtro passa-baixas de 33Hz, 4 pólos), antes do mesmo ser digitalizado.

O sinal analógico de pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PETCO<sub>2</sub>) foi obtido por um capnógrafo Capnocheck<sup>®</sup> Plus (BCI International, EUA).

Uma montagem específica foi construída para permitir a coleta das medidas de vazão e PETCO<sub>2</sub>. Um esboço desta montagem, acoplada a um voluntário, é apresentada na Figura III.1.



**Figura III.1** – Montagem experimental concebida para medir os parâmetros ventilatórios, composta por uma máscara facial conectada a tubos. Legenda: 1 – máscara facial; 2 – pneumotacógrafo (PTC); 3 – saída para a capnometria

A montagem em questão foi composta por conexões de tubos, sendo um destes (adaptador) proximal ao voluntário, ligando o PTC à máscara facial, enquanto o outro (com orifício lateral) distal ao voluntário, conectou-se à outra extremidade do PTC, neste caso para o uso na capnometria. O espaço morto instrumental ( $VD_{instr}$ ) foi medido em 23 mL, excetuando-se a máscara facial.

O sinal analógico do eletrocardiograma (ECG) foi registrado por um eletrocardiógrafo multiprogramável SDM 2000 (Dixtal, Brasil) com eletrodos Meditrace 200 (Kendall, Canadá) na derivação D1.

Os sinais analógicos foram digitalizados por meio de uma placa conversora analógico-digital modelo PCI 6024E (National Instruments, EUA) de 12 bits de resolução, numa frequência de amostragem de 512 Hz. Os sinais digitalizados foram armazenados e processados por um microcomputador tipo PC (processador Pentium<sup>®</sup>) rodando o sistema operacional Windows XP (Microsoft, EUA). O *software* de



aquisição, processamento e controle, designado por DAS (PINO *et al.*, 2004), foi escrito em linguagem LabVIEW versão 5.01 (National Instruments, EUA).

### III.3 – Calibração

Antes da calibração dos sinais de vazão e de PETCO<sub>2</sub>, as respectivas linhas de base foram extraídas. Isto ocorreu a partir da coleta de cinco segundos destes sinais na sua forma bruta (expressos em Volts). O sinal corrigido foi denominado “valor líquido”, resultante da subtração da linha de base do sinal bruto.

#### III.3.1 - Calibração Vazão

A técnica empregada para a calibração da vazão (GIANNELLA NETO *et. al.*, 1992; TANG *et. al.*, 2000; GAMA DE ABREU *et. al.*, 2000) pressupõe que a relação entre a pressão diferencial ( $\Delta P$ ) no PTC e a vazão ( $\dot{V}$ ) seja expressa pela relação matemática:

$$\dot{V}_i = f^n(\Delta P_i) \quad (\text{III.1})$$

onde  $f^n$  é uma função polinomial de ordem  $n$ .

O procedimento prático requer a aplicação de injeções, por meio de uma seringa padrão de volume, conectada à montagem da Figura III.1 (com exceção da máscara facial). Quis-se, com isto, manter a geometria da situação experimental e sua influência sobre o perfil de escoamento do ar. As injeções foram realizadas em taxas consideradas fisiológicas (-2 a 2 L · s<sup>-1</sup>).

Uma segunda relação matemática está presente na técnica de calibração da vazão. Esta decorre da definição do volume da seringa ( $V_s$ ), como sendo a integral numérica da  $\dot{V}$  a cada injeção:

$$V_s = \sum_{i=1}^k \dot{V}_i \cdot \Delta t \quad (\text{III.2})$$

onde  $\Delta t$  representa o intervalo de amostragem e  $k$  é o número total de amostras coletadas em cada injeção.

Substituindo a equações III.1 em III.2, obtêm-se a equação III.3, que pode ser estendida nas formas III.4 e III.5:

$$V_s = \sum_{i=1}^k f^n(\Delta P) \cdot \Delta t \quad (\text{III.3})$$

$$V_s = a_1 \sum_{i=1}^k \Delta P_i \cdot \Delta t + a_2 \cdot \sum_{i=1}^k \Delta P_i^2 \cdot \Delta t + \dots + a_n \cdot \sum_{i=1}^k \Delta P_i^n \cdot \Delta t \quad (\text{III.4})$$

$$V_s = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \Delta P_i \cdot \Delta t & \sum_{i=1}^k \Delta P_i^2 \cdot \Delta t & \dots & \sum_{i=1}^k \Delta P_i^n \cdot \Delta t \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{bmatrix} \quad (\text{III.5})$$

onde  $a_1, a_2 \dots a_n$  representam os coeficientes da função polinomial de ordem  $n$ .

Os coeficientes da estrutura matricial III.5 só podem ser estimados pelo método dos mínimos quadrados (MMQ) para a seguinte condição: o número de injeções ( $m$ ) deve ser maior do que a ordem  $n$  do modelo. Um sistema de equações pode ser construído, a partir destas injeções, se a condição mencionada for satisfeita, originando uma nova estrutura matricial:

$$\begin{bmatrix} V_s \\ V_s \\ \vdots \\ V_s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \Delta P_{ji} & \dots & \sum_{i=1}^k \Delta P_{ji}^n \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \sum_{i=1}^k \Delta P_{mi} & \dots & \sum_{i=1}^k \Delta P_{mi}^n \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{bmatrix} \quad (\text{III.6})$$

Diante da estrutura matricial III.6 a estimativa dos coeficientes foi efetuada através do MMQ.

Maiores detalhes sobre os procedimentos práticos e escolha do  $n$  foram fornecidos no ANEXO C. Escolheu-se um polinômio de terceira ordem ( $n = 3$ ) e a seringa empregada teve volume  $V_s$  de 2 L.

O comportamento da curva (Figura C.3) foi aproximadamente linear na faixa de  $\pm 1,5 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ .

### III.3.2 - Calibração da PETCO<sub>2</sub>

A conversão do sinal de PETCO<sub>2</sub> em volts para mmHg foi realizada a partir de misturas gasosas com concentrações específicas de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) na faixa compreendida entre 0 e 10%, balanceadas com nitrogênio (N<sub>2</sub>) e armazenadas em uma bolsa de borracha.

O fator de calibração calculado para a conversão do valor líquido da voltagem de saída do capnógrafo para a PETCO<sub>2</sub> (mmHg) foi de 103,9274, sendo mostrada na Figura III.2 o gráfico de calibração.

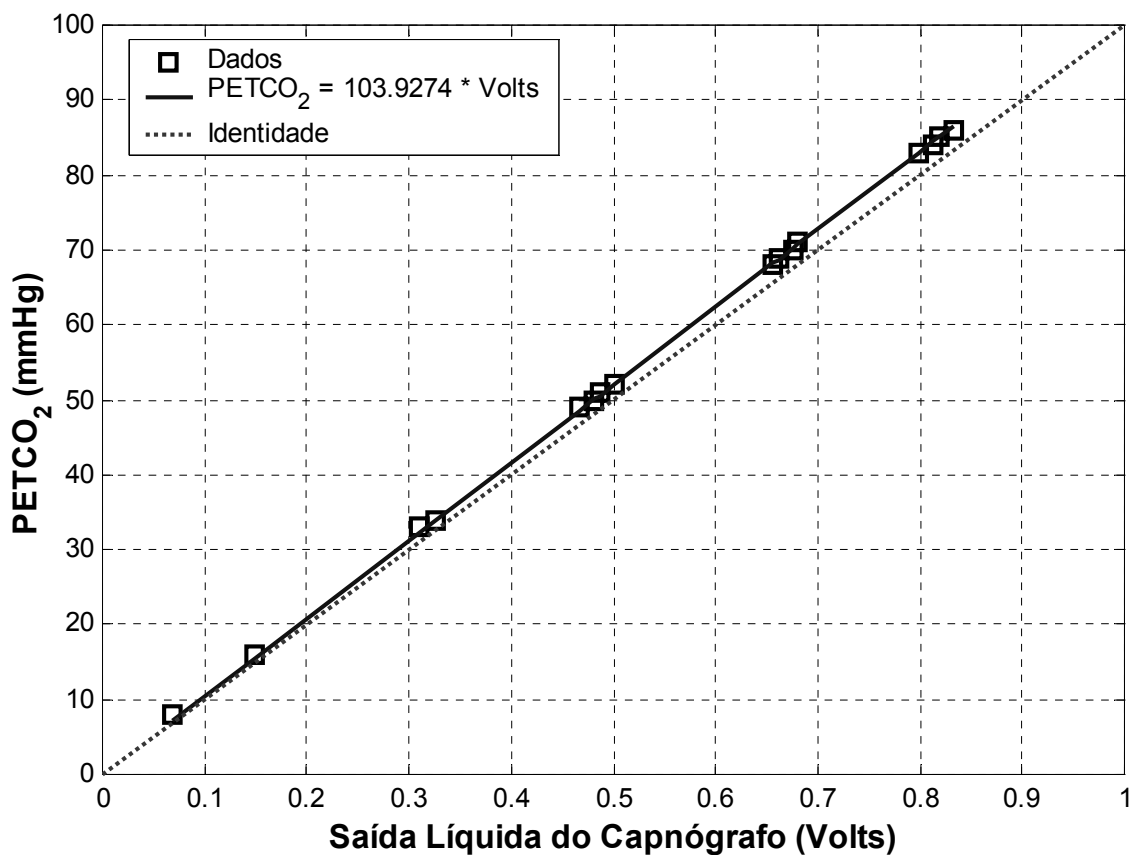


Figura III.2 – Curva de calibração para o sinal de PETCO<sub>2</sub>.

## **II.4 - Cuidados Pré-Teste**

### **III.4.1 - Assepsia da Máscara Facial**

Com base em Griep e Piccoli (2003), os artigos destinados ao contato com a pele íntegra do paciente são chamados de artigos não-críticos e requerem limpeza ou desinfecção de baixo ou médio nível. A assepsia seguiu uma série de passos:

- A limpeza foi feita por fricção mecânica, utilizando-se água, sabão e auxílio de esponja;
- A desinfecção foi feita por imersão em hipoclorito de sódio a 0,5%. O tempo de imersão foi de no mínimo 60 min e no máximo de 24 horas. Após 24 horas a solução perdia sua validade;
- Os equipamentos de proteção individual (EPI) utilizados pelo pesquisador foram: máscara de carvão ativado, luvas de borracha anti-derrapante de cano longo e óculos de proteção.

### **III.4.2 – Condições Ambientais e Cronológicas dos Experimentos**

Foram monitorizadas e ajustadas a temperatura e a umidade relativa da sala antes de cada teste, visando com isso padronizar as condições ambientais e proporcionar conforto aos voluntários. Os valores médios ( $\pm$  desvio padrão) registrados para temperatura e umidade foram, respectivamente, de: 23,3 ( $\pm$  1,1) $^{\circ}$ C e 63,9 ( $\pm$  5,6) %.

O horário em que ocorreram os experimentos foi de 10:00 h às 16:00 h, entre os meses de Agosto e Outubro do ano de 2006.

### **III.4.3 - Verificação da Calibração da Vazão**

Tendo em vista que mudanças nas condições ambientais (calor e umidade) podem afetar a calibração da vazão, foi feita a verificação da mesma, através do auxílio de “limitadores de Vs” adicionados à seringa padrão. Esta verificação teve como objetivo assegurar que a calibração da vazão estava adequada, antes de cada experimento.

Foram adicionados os “limitadores de Vs” à seringa padrão e, usando o programa de ventilação educada (EDUCADA), o pesquisador realizou injeções seguindo visualmente um padrão ventilatório exibido no monitor do computador.

Os volumes injetados pela a seringa foram calculados a partir de uma simulação, considerando a  $\dot{V}_A$  igual a  $9,6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  e  $VD_{\text{anat}}$  igual a  $0,2 \text{ L}$ . O quociente entre  $\dot{V}_A$  e a FR, somado ao  $VD_{\text{anat}}$  resultou no volume corrente injetado, que foi ajustado pelos “limitadores”. Para as FR de 6, 12 e 20 ipm, os volumes injetados foram, respectivamente, de 1,80 L, 1,00 L e 0,68 L.

#### **III.4.4 - Preparação do Voluntário**

Os eletrodos de ECG foram colocados após a abrasão da pele com um algodão umedecido com álcool. Depois da colocação dos eletrodos, a máscara facial foi ajustada ao rosto do voluntário de maneira que não gerasse incômodo e não houvesse vazamento.

Nesse momento, o pesquisador salientou ao voluntário a importância de manter a calma e não provocar ansiedade durante o teste. Realçou, verbalmente, seu interesse em não interferir sobre suas condições biológicas normais.

### **III.5 - Protocolo Experimental**

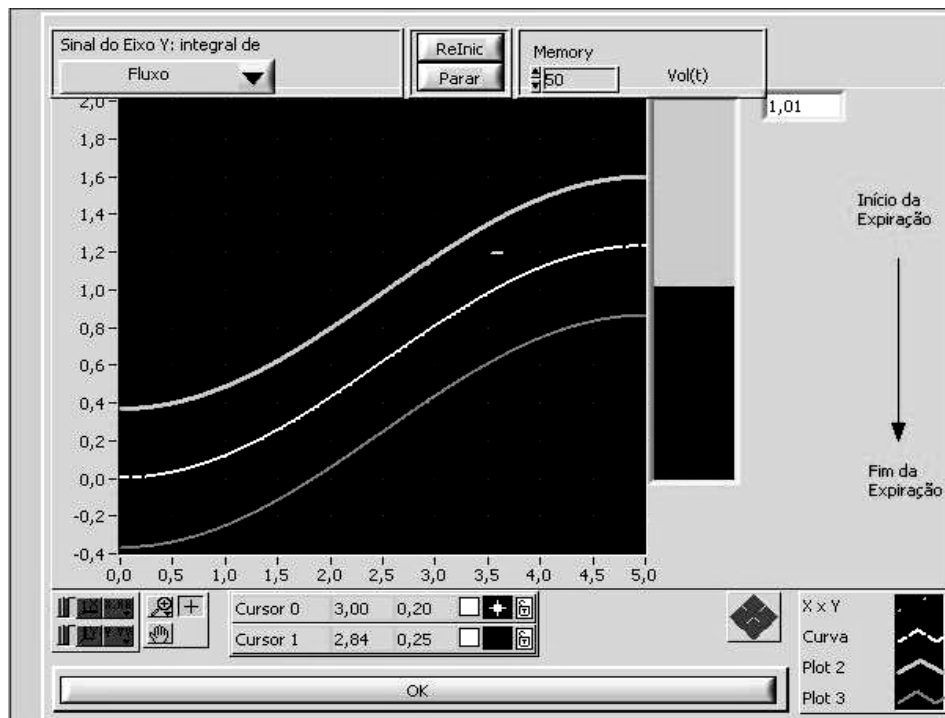
#### **III.5.1 – Controle Voluntário da Ventilação (Ventilação Educada)**

A ventilação educada refere-se ao controle voluntário, tanto da frequência respiratória (FR) quanto do volume corrente (VC) e da relação entre tempo inspiratório e expiratório ( $T_I:T_E$ ), visando manter o valor médio da ventilação alveolar ( $\dot{V}_A$ ) encontrada na situação espontânea.

Este controle voluntário da ventilação foi proporcionado por um programa computacional (designado por EDUCADA) incorporado ao sistema de aquisição (DAS, Labview 5.01), que permitia aos voluntários visualizarem e seguirem os padrões ventilatórios no monitor do computador.

Os recursos visuais utilizados para o controle voluntário da ventilação foram: uma curva “senoidal” do volume inspirado, um cursor promovendo um *feedback* em “tempo-real” do volume instantâneo (integral numérica da vazão) e uma barra localizada mais à direita, que subia na inspiração ou descia na expiração.

A Figura III.3 mostra a imagem do monitor do computador rodando o programa EDUCADA.



**Figura III.3** – Exemplo de um padrão ventilatório educado, mostrado na tela do computador. O gráfico tem, no eixo da ordenada, o volume inspirado e, no eixo da abscissa, o tempo inspiratório. A barra de volume no lado direito da curva indica ao voluntário, principalmente, o momento de iniciar cada semi-ciclo respiratório, coincidente com o final da expiração.

### III.5.2 - Padrões Ventilatórios Educados

As FR assumiram valores fixos ( $FR_f$ ) de 6, 12 e 20 ipm. Para cada  $FR_f$  existiu um VC alvo ( $VC_{FR}$ ) e duas  $T_I:T_E$  de 1 (1:1) e 0,5 (1:2). Ao todo, foram empregados seis padrões educados (três  $FR_f$ , cada uma com duas  $T_I:T_E$ ).

Os detalhes para o cálculo do  $VC_{FR}$  estão no ANEXO D.

A duração da coleta para cada padrão ventilatório foi de 6 min, aproximadamente. Nos primeiros 5 min foi realizado um dos padrões ventilatórios educados e no 1 min final foi realizado o padrão de 12 ipm com  $T_I:T_E$  de 1:2, exceto quando o mesmo tivesse sido empregado nos primeiros 5 min. Este padrão final serviu como um **controle** da normocapnia. Em outras palavras, este **controle** permitiu avaliar se a  $PETCO_2$  de cada voluntário se manteve próxima do valor espontâneo durante os 5 min anteriores de teste.

A seqüência de coleta dos padrões ventilatórios educados foi aleatória, iniciada sempre pelo padrão espontâneo. O padrão espontâneo necessitava ser coletado antes de todos os padrões educados, a fim de serem calculados os  $VC_{FR}$  destes últimos.

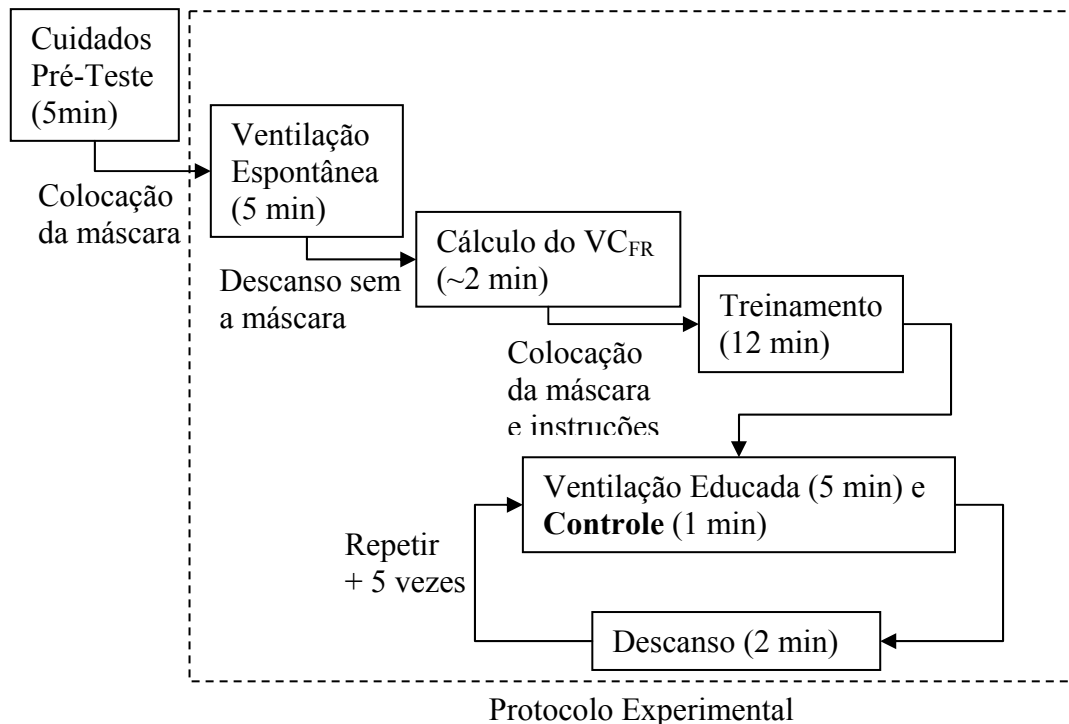
Um treinamento com duração de 12 min foi realizado após o padrão espontâneo. Nele estiveram presentes todos os padrões ventilatórios educados que o voluntário viria a seguir no teste propriamente dito.

As instruções para “educar” a respiração dos voluntários foram importantes para sincronizar suas ventilações aos padrões educados e, principalmente, para realizá-los de forma eficaz. Neste sentido, foram passadas as seguintes instruções:

- Para sincronizar sua respiração com o padrão educado, você deve respirar espontaneamente e ao final da sua expiração espontânea interromper a respiração (apnéia). O tempo de apnéia não ultrapassou 10 s;
- Enquanto estiver em apnéia e observando o monitor do computador, esperar que a barra de volume abaixasse totalmente, indicando o momento de começar a próxima inspiração;
- Começar a próxima inspiração no momento em que a barra estiver iniciando a subida;
- Conseguindo sincronizar sua respiração com o padrão educado, agora você deve acompanhar o perfil de subida da curva, buscando desacelerar a inspiração ao final desta;
- Realizar a expiração confortavelmente, buscando eliminar todo o ar inspirado ao final da mesma, mas não se preocupando com a velocidade de descida indicada pela barra de volume.

O capnógrafo foi investigado quanto à dependência com o tempo expiratório (TE). Para tanto, foram realizados dois experimentos piloto, descritos com maiores detalhes no ANEXO E e F. O primeiro experimento constatou a existência da dependência com o TE (ANEXO E). O segundo experimento averiguou a validade dos cálculos do  $VC_{FR}$  em padrões ventilatórios cujo TE foi mantido constante, nos quais a dependência com o TE não existiu (ANEXO F).

Uma melhor compreensão sobre a seqüência experimental pode ser alcançada pelo diagrama da Figura III.4.



**Figura III.4** – Diagrama da seqüência experimental.

### III.6 - Processamento de Sinais

#### III.6.1 - Algoritmo de Detecção dos Semi-Ciclos Respiratórios

O algoritmo usou dois critérios em cascata para a detecção dos semi-ciclos respiratórios, aumentando sua robustez. O primeiro critério baseia-se nos índices dos cruzamentos com zero (**icrz0**) e o segundo nos **icrz0** que respeitaram um limiar de volume corrente mínimo (**LVmin**).

Os **icrz0** foram encontrados após duas transformações do vetor Fluxo do programa MECANICA (PINO *et al.*, 2002). O primeiro sinal transformado (**ST1**) assume apenas valores discretos, dependendo da vazão: +1 se a vazão for positiva, -1 se a vazão for negativa e 0 se a vazão for nula. O segundo sinal transformado (**ST2**) apresenta um tamanho menor (por uma amostra), pois resulta da operação **diff(ST1)** no Matlab. A partir de **ST2**, são encontrados os **icrz0** que respeitarem a seguinte condição lógica:  $ST2 \geq 1 \cup ST2 \leq -1$ .

O próximo passo foi comparar os VC contidos entre **icrz0** adjacentes (**Vicrz0**) contra o **LVmin**, estabelecido pelo operador como igual a 100 mL. Foram selecionados os **icrz0** que respeitaram a condição lógica:  $(Vicrz0 > LVmin) \cup (Vicrz0 \leq -LVmin)$ .



Destes **icrz0** selecionados, serão considerados como um semi-ciclo inspiratório se  $ST1[icrz0 + 1] = 1$  e expiratório se  $ST1[icrz0 + 1] = -1$ .

As pausas inspiratórias ou expiratórias, que por ventura apareceram, foram aceitas como parte de seus respectivos semi-ciclos.

### **III.6.2 - Edição Manual dos Semi-Ciclos Respiratórios**

A presença de “ruídos” ou características indesejáveis no sinal de vazão, que não representaram uma respiração (o ato de engolir a saliva, tosse, suspiro e respiração irregular) podem confundir o algoritmo de detecção de semi-ciclos respiratórios e fazê-lo errar.

Os semi-ciclos respiratórios detectados passaram por uma inspeção visual para que fossem identificados possíveis semi-ciclos inválidos, que apresentaram “ruído”. Os critérios adotados para esta identificação foram empíricos, levando-se em consideração as durações médias dos ciclos e formas do sinal de vazão. Foram considerados semi-ciclos inválidos: Falsos positivos – semi-ciclos a mais; Falsos negativos – semi-ciclos a menos. Portanto, se fosse o caso, foram incluídos ou excluídos semi-ciclos.

Este passo de processamento não foi negligenciado, nem tampouco rápido, já que poderia comprometer substancialmente os resultados.

### **III.6.3 - Seleção da Janela de Análise e Cálculo dos Parâmetros Ventilatórios**

A janela de análise correspondeu ao trecho do sinal no qual ocorreu todo o processamento de interesse. A mesma foi selecionada manualmente, não sendo fixa para todos os voluntários. Teve seu início após o transiente inicial da capnometria - período onde o voluntário saiu do seu padrão espontâneo para o educado; e seu fim ocorreu imediatamente antes do início do período de **controle**.

Após a seleção da janela de análise foram obtidos os parâmetros ventilatórios apresentados na tabela III.1, juntamente com suas expressões matemáticas.

**Tabela III.1** - Parâmetros ventilatórios calculados na janela de análise e suas expressões matemáticas:

Parâmetro	Nome	Fórmula
iInsp	Início da inspiração	Algoritmo de detecção dos semi-ciclos respiratórios (sessão III.6.1)
iExp	Início da expiração	
VC(i)	VC ciclo-a-ciclo	$VC(i) = \frac{VI(i) + VE(i)}{2}$
VC <sub>m</sub>	VC médio	$VC_m = \frac{\sum_{i=1}^n VC(i)}{n}$
FR(i)	FR ciclo-a-ciclo	$FR(i) = \frac{1}{Insp(i+1) - Insp(i)}$
FR <sub>m</sub>	FR média	$FR_m = \frac{\sum_{i=1}^n FR(i)}{n}$
VD <sub>anat</sub>	Volume do espaço morto anatômico	$VD_{anat} = 0,0022_{[L]} \cdot peso_{[kg]}$
Ṡ <sub>A</sub> m	Ventilação alveolar média	$\dot{V}_{Am} = (VC_m - VD_{anat}) \cdot FR_m$
TI(i)	Tempo inspiratório ciclo- a-ciclo	$TI(i) = iExp(i) - iInsp(i)$
TE(i)	Tempo expiratório ciclo-a-ciclo	$TE(i) = iInsp(i+1) - iExp(i)$
TITE <sub>m</sub>	T <sub>I</sub> :T <sub>E</sub> médio	$TITE_m = \frac{\sum_{i=1}^n TI(i)}{\sum_{i=1}^n TE(i)}$
PETCO <sub>2</sub> (i)	PETCO <sub>2</sub> ciclo-a- ciclo	$PETCO_2(i) = \frac{1}{Insp(i+1) - Exp(i)} \cdot \frac{Insp(i+1)}{\sum_{Exp(i)} PETCO_2}$
PETCO <sub>2</sub> m	PETCO <sub>2</sub> média	$PETCO_{2m} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n PETCO_2(i)$

### III.6.4 - Algoritmo para a Detecção das Ondas-R do ECG

O algoritmo original (PAN e TOMPKINS, 1985) envolve três passos de processamento: filtragem digital, transformação não-linear e tomada de decisão. Foi empregada uma versão modificada deste algoritmo, sem levar em conta as regras de decisão para discriminação da onda-T.

O passo de filtragem digital iniciou-se com um filtro passa-banda (5 a 15 Hz) para a extração de ruído muscular, artefato de movimento, interferência de 60 Hz e oscilação da linha de base. Este sinal foi designado por **SF**. Em seguida, um filtro derivativo (para realçar a inclinação da onda R) foi aplicado a **SF**. Este sinal derivativo passou por uma transformação não-linear (potenciação quadrática), para intensificar a inclinação da onda R, sendo finalmente integrado. O sinal integrado foi designado por **SI** e este apresentou informações de inclinação e largura do complexo QRS (PAN e TOMPKINS, 1985).

A tomada de decisão utilizou dois limiares adaptativos (ajustados periodicamente), sendo o segundo a metade do primeiro. Estes limiares foram calculados para o **SF** e **SI**. O segundo limiar só foi utilizado se não fosse encontrado nenhum QRS no intervalo de tempo de 360 ms a partir do QRS prévio. Foi necessária uma janela de 2 s para começar o cálculo dos limiares.

Os limiares adaptativos para **SF** e **SI** foram calculados como se segue:

$$Pk2 = 0,125 \cdot Pk1 + 0,875 \cdot Pk2 \quad \text{(III.7)}$$

onde  $Pk1$  é o pico global do sinal (**SF** e **SI**) e  $Pk2$  é o QRS, obtido a partir da inclinação máxima de **SI**.

$$Pk3 = 0,125 \cdot Pk1 + 0,875 \cdot Pk3 \quad \text{(III.8)}$$

onde  $Pk3$  é o pico do ruído, que foi qualquer pico imediatamente fora do intervalo do QRS.

$$\text{Limiar1} = Pk3 + 0,25 \cdot (Pk2 - Pk3) \quad \text{(III.9)}$$

$$\text{Limiar2} = 0,5 \cdot \text{Limiar1} \quad \text{(III.10)}$$

Se  $Pk2$  fosse maior que o  $\text{Limiar1}$ , este seria considerado um QRS válido. Após a detecção, o próximo QRS não poderia acontecer até 200 ms, pois este tempo foi tido como o período refratário cardíaco.

No algoritmo original (PAN e TOMPKINS, 1985) se fosse detectado um QRS no intervalo entre 200 e 360 ms, o mesmo deveria ser avaliado como QRS válido ou onda-T, mas esta regra não foi utilizada.

### III.6.5 - Edição das Ondas R

As ondas R detectadas e consideradas inválidas (falsos positivos) foram excluídas manualmente, após inspeção visual.

### III.6.6 – Definição de Intervalo R-R

Os intervalos R-R (IRR) foram obtidos pela subtração dos tempos de batimentos cardíacos ( $R_{\text{TEMPO}}$ ) consecutivos, como descreve a equação III.11:

$$\text{IRR}(i) = R_{\text{TEMPO}}(i + 1) - R_{\text{TEMPO}}(i) \quad \text{(III.11)}$$

onde IRR representa os intervalos R-R,  $R_{\text{TEMPO}}$  representa os tempos de ocorrência de batimentos cardíacos,  $i$  representa o índice de IRR ( $i = 1 \dots n - 1$ , sendo  $n$  igual ao total de batimentos cardíacos).

É obrigatório que ocorra no mínimo dois batimentos cardíacos para que possa ser calculado um IRR. Com isso, o número total de amostras de IRR será uma amostra menor do que  $R_{\text{TEMPO}}$ .

Estabeleceu-se que o primeiro IRR (quando  $i = 1$ ) ocorre no instante do segundo batimento cardíaco, isto é, em  $R_{\text{TEMPO}}(2)$  e assim, o último IRR (quando  $i = n - 1$ ) ocorre no instante do último batimento cardíaco ou em  $R_{\text{TEMPO}}(n)$ .

Outra definição, alternativa, estabelece que o primeiro IRR (quando  $i = 1$ ) ocorre no instante do primeiro batimento cardíaco, isto é, em  $R_{\text{TEMPO}}(1)$ , mas isto faria com que o último IRR (quando  $i = n - 1$ ) ocorresse no instante do penúltimo batimento cardíaco ou em  $R_{\text{TEMPO}}(n - 1)$ . Esta última definição, que não foi empregada na presente pesquisa, acarreta um adiantamento do IRR e, conseqüentemente, localiza a

fase da ASR mais próxima ao início do ciclo respiratório, além de afetar a análise do padrão médio da ASR, como será descrito a seguir.

A definição de IRR empregada é causal, isto é, considera que IRR atual é estabelecido pelo último batimento cardíaco já ocorrido, enquanto a definição alternativa é não causal.

### III.6.7 - Algoritmo para a Análise do Padrão Médio da ASR

A análise do padrão médio da ASR apresentou duas etapas fundamentais: A primeira etapa foi de interpolação e a segunda foi de análise do padrão médio da ASR.

Na primeira etapa, os intervalos R-R (IRR) foram interpolados em cada ciclo respiratório, sendo resultantes de dois processos. Primeiramente, os IRR (ainda não interpolados) localizados imediatamente fora, juntamente com os IRR dentro de cada ciclo respiratório, foram interpolados, através da técnica *cubic spline*, com um número de amostras fixo em 50. O processo terminou repetindo-se a interpolação, também com 50 amostras, contendo apenas os IRR, interpolados no processo anterior, que estiveram dentro do ciclo respiratório.

Para cada amostra de IRR interpolado houve um valor representativo da localização (ou fase) dentro do ciclo respiratório. Esta localização foi expressa em radianos (rad), podendo assumir valores dentro da faixa de 0 a 6,2831 ou  $2\pi$  rad.

Na segunda etapa, um processo iterativo (GILAD *et al.*, 2005) encarregou-se de excluir 20% dos ciclos respiratórios considerados *outliers*. Os critérios para a classificação dos *outliers* basearam-se na variância e no desvio de fase ( $\Delta\phi_j$ ) em relação a um padrão médio da ASR ( $\bar{X}$ ). Os detalhes serão abordados abaixo:

Chamou-se cada amostra dos IRR interpolados de  $x_{ij}$ , onde  $i$  representa índice da amostra ( $i = 1 \dots 50$ ) e  $j$  representa o índice do ciclo respiratório ( $j = 1 \dots m$ ). O cálculo do padrão médio da ASR da primeira iteração ( $\bar{X}^0$ ) é o primeiro procedimento a ser realizado:

$$\bar{X}^0 = \frac{1}{m} \cdot \sum_{j=1}^m x_{ij} \quad (\text{III.12})$$

Em seguida são calculadas as variâncias ( $V_j$ ) de  $x_{ij}$  em relação a  $\bar{X}^0$  e os desvios de fase ( $\Delta\phi_j$ ) em relação à fase média ( $\bar{\phi}^0$ ), ou ponto de mínimo em  $\bar{X}^0$ :

$$V_j = \frac{\sum_{i=1}^{50} (\bar{X}_i^0 - x_{ij})^2}{49} \quad (\text{III.13})$$

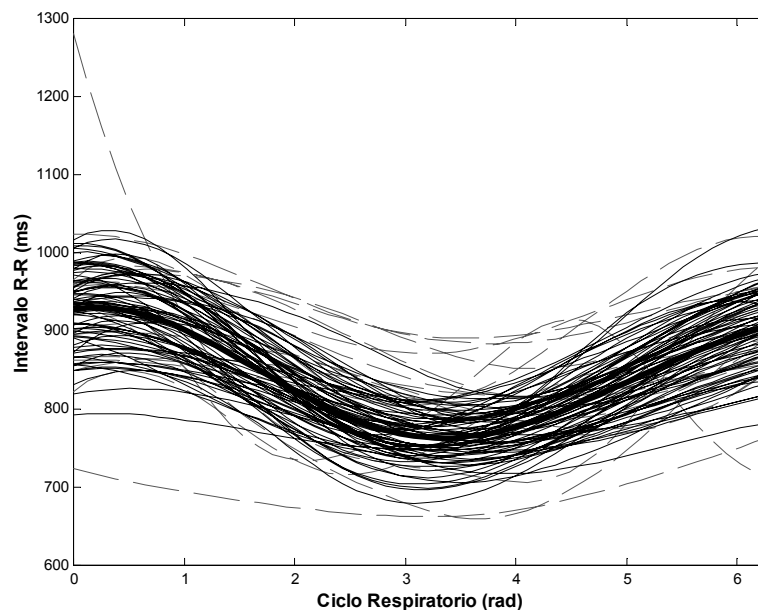
$$\Delta\phi_j = |\bar{\phi}^0 - \phi_j| \quad (\text{III.14})$$

Após estes cálculos, acontece o processo iterativo para exclusão de 20% dos ciclos respiratórios considerados *outliers*.

Uma subsérie de ciclos respiratórios (**s1**) é obtida através da exclusão de 10% dos ciclos respiratórios com maior  $V_j$ . Em seguida, uma segunda subsérie (**s2**) é então obtida pela exclusão dos 10% dos ciclos restantes, pertencentes a **s1**, que apresentaram maior  $\Delta\phi_j$ . A partir dos dados de **s2**, é calculado o próximo  $\bar{X}^k$ .

O processo se repete a partir do cálculo dos parâmetros  $V_j$  e  $\Delta\phi_j$  de todos os ciclos respiratórios e da obtenção de outras subséries de dados, até que ocorra a convergência dos valores de  $\bar{X}^k$ , que normalmente acontece com **k** entre 3 e 6. No algoritmo utilizado, **k** foi fixado em 6.

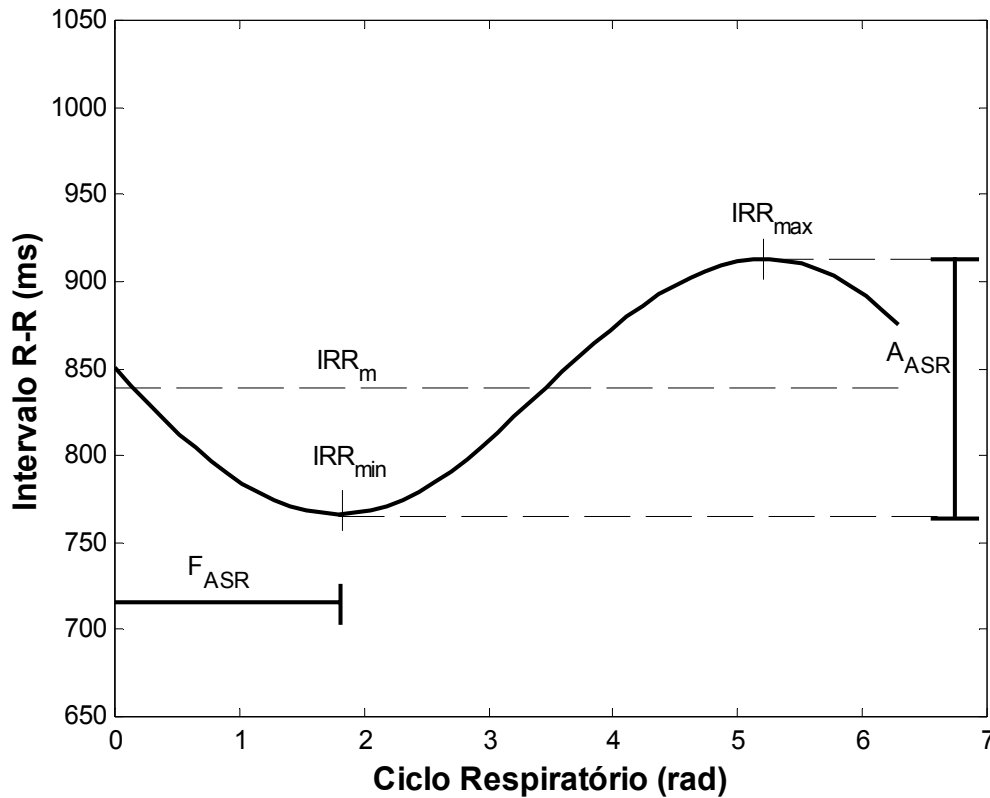
A Figura III.5 mostra a determinação de um padrão médio da ASR na situação de ventilação espontânea para o voluntário 4.



**Figura III.5** - Padrão médio da ASR (linha sólida mais espessa) na ventilação espontânea do voluntário 4. As linhas sólidas menos espessas em torno do padrão médio da ASR são os intervalos R-R incluídos e as linhas cinzas tracejadas são os intervalos R-R excluídos no processo iterativo descrito acima (procedimento proposto por GILAD *et al.*, 2005).

### III.6.7.1 - Parâmetros Obtidos a partir do Padrão Médio da ASR

Os parâmetros obtidos do padrão da ASR médio foram: o intervalo R-R mínimo ( $IRR_{\min}$ ), o intervalo R-R médio ( $IRR_m$ ), o intervalo R-R máximo ( $IRR_{\max}$ ), a amplitude da ASR ( $A_{ASR}$ ) e a fase da ASR ( $F_{ASR}$ ). Estes podem ser visualizados na Figura III.6.



**Figura III.6** - Exemplo de um padrão médio da ASR, mostrando-se os parâmetros extraídos deste.  $IRR_{\min}$  = intervalo R-R mínimo,  $IRR_m$  = intervalo R-R médio,  $IRR_{\max}$  = intervalo R-R máximo,  $A_{ASR}$  = amplitude da ASR,  $F_{ASR}$  = fase da ASR.

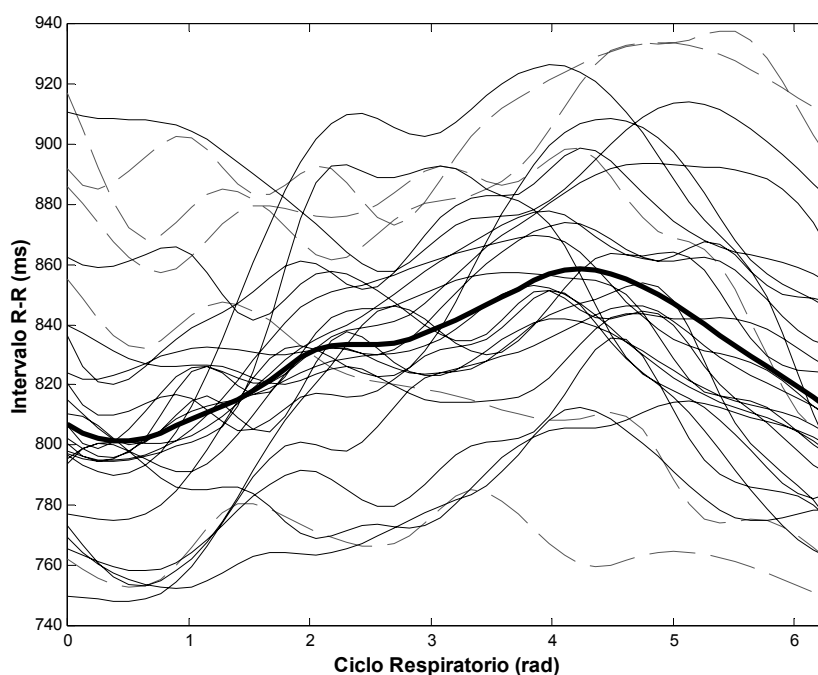
A amplitude da ASR ( $A_{ASR}$ ) foi quantificada como o valor absoluto da diferença entre os intervalos R-R mínimo ( $IRR_{\min}$ ) e máximo ( $IRR_{\max}$ ). A fase da ASR ( $F_{ASR}$ ) foi quantificada pela localização, no ciclo respiratório normalizado (rad), correspondente ao  $IRR_{\min}$ .

## III.7 - Análise dos Resultados

### III.7.1 – Seleção dos Voluntários

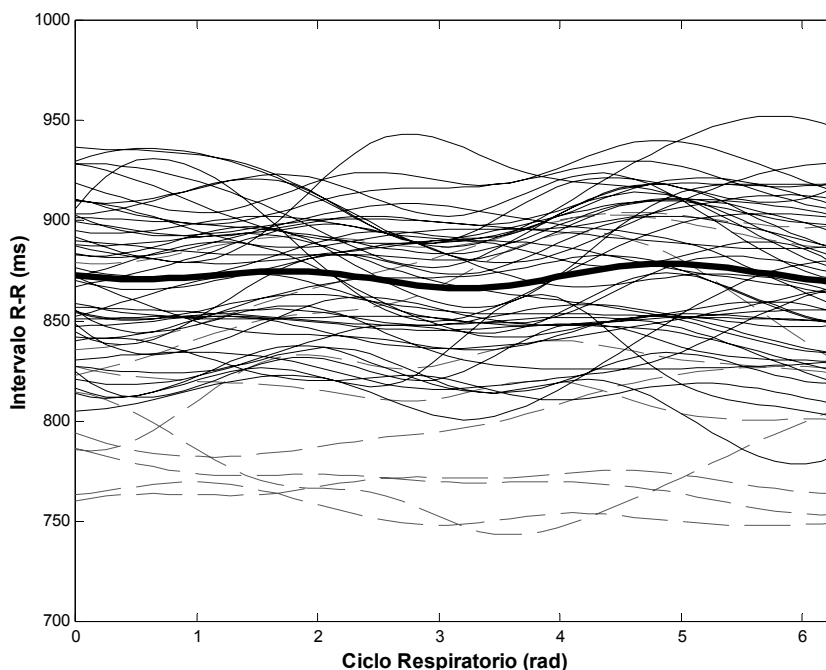
A seleção dos voluntários visou a homogeneização dos grupos em relação a dois aspectos: o primeiro aspecto diz respeito ao perfil da  $A_{ASR}$  espontânea e o segundo ao da qualidade da ventilação educada.

O perfil da  $A_{ASR}$  espontânea foi avaliado segundo o critério de valores limítrofes de 100 a 400 ms. Valores de  $A_{ASR}$  espontânea fora destes limites levaram à exclusão do voluntário. A utilização deste critério se justificou, pois alguns voluntários que apresentaram a  $A_{ASR}$  espontânea abaixo de 100 ms tiveram, durante a ventilação educada, morfologias atípicas (Figuras III.7 e III.8).



**Figura III.7** - Padrão médio da ASR (linha sólida mais espessa) do voluntário 18 (excluído na primeira etapa de seleção) na  $FR_f$  de 6 e  $T_I:T_E$  de 1:1. As linhas sólidas menos espessas são os IRR incluídos e as linhas cinzas tracejadas são os IRR excluídos no processo iterativo empregado (GILAD *et al.*, 2005).





**Figura III.8** - Padrão médio da ASR (linha sólida mais espessa) do voluntário 18 (excluído na primeira etapa de seleção) na  $FR_f$  de 12 e  $T_I:T_E$  de 1:1. As linhas sólidas menos espessas são os IRR incluídos e as linhas cinzas tracejadas são os IRR excluídos no processo iterativo empregado (GILAD *et al.*, 2005).

No aspecto da qualidade da ventilação educada, o interesse foi de selecionar os voluntários que tivessem executado satisfatoriamente os padrões ventilatórios educados. Os voluntários foram avaliados neste aspecto a partir de dois parâmetros: erro percentual do  $VC_m$  (em relação ao  $VC_{FR}$ ) e o erro percentual da  $FR_m$  (em relação à  $FR_f$ ). Estes erros assumiram valores positivos e negativos. Caso estes estivessem dentro dos limites de  $\pm 10\%$ , o voluntário seria selecionado. Este critério foi aplicado às duas  $T_I:T_E$  (1:1 e 1:2), sendo formados grupos pareados para uma mesma  $FR_f$ .

### III.7.2 – Estatística

A análise exploratória dos dados foi feita através dos quartis (Q1, mediana e Q3), intervalo interquartil (IIQ) e dos máximo e mínimo. Usou-se o teste não-paramétrico de *wilcoxon signed ranks*, que compara observações pareadas, sem a obrigatoriedade de apresentarem distribuição normal. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ .

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### IV.1 - Características dos Voluntários

Participaram da pesquisa, 18 voluntários (nove mulheres), adultos jovens e saudáveis. Os dados listados na tabela IV.1 relacionaram-se ao gênero, peso, estatura e idade do grupo de voluntários.

**Tabela IV.1** – Características antropométricas dos voluntários

Voluntários	Características	Gênero	Peso (kg)	Estatura (m)	Idade (anos)
1		F	65,2	1,59	24
2		F	56,6	1,63	23
3		F	59,6	1,61	24
4		F	74,0	1,66	22
5		F	57,5	1,70	25
6		M	54,0	1,58	26
7		M	99,3	1,92	22
8		M	69,3	1,71	24
9		F	56,7	1,63	31
10		F	67,1	1,58	22
11		F	71,5	1,71	22
12		F	65,9	1,56	23
13		M	85,0	1,75	25
14		M	69,6	1,71	22
15		M	63,1	1,70	23
16		M	65,2	1,76	22
17		M	70,0	1,75	23
18		M	83,5	1,80	27
<b>Total = 18</b>		<b>M = 9, F = 9</b>	<b>66,5 (54,0 ↔ 99,3)</b>	<b>1,7 (1,56 ↔ 1,92)</b>	<b>23 (22 ↔ 31)</b>

Valores expressos em mediana (mínimo ↔ máximo), M = maculino, F = feminino.

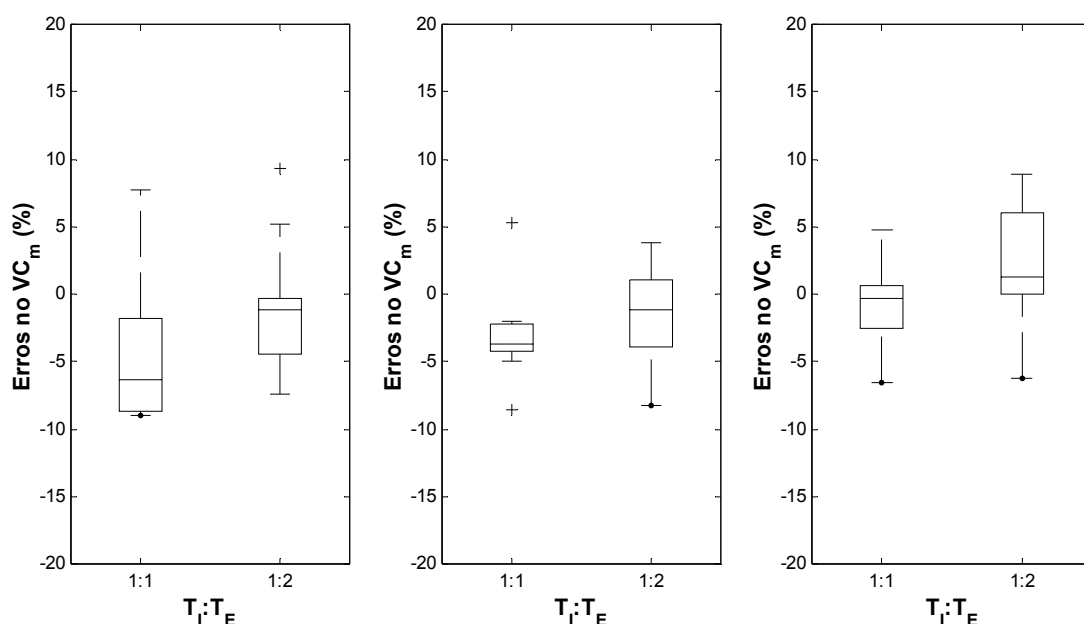
## IV.2 - Parâmetros Ventilatórios

No anexo G (tabela G.1 até G.6) são apresentados os VC médio ( $VC_m$ ), FR média ( $FR_m$ ),  $T_I:T_E$  médio,  $\dot{V}_A$  média, VC alvo ( $VC_{FR}$ ) e  $PETCO_2$  média de todos voluntários, em todos os padrões ventilatórios (os educados e o espontâneo).

## IV.3 – Seleção dos Voluntários

A primeira etapa da seleção resultou na exclusão de três voluntários, por apresentarem  $A_{ASR}$  espontânea fora do intervalo de 100 a 400 ms. Os 15 voluntários restantes passaram, em seguida, pela segunda etapa da seleção, que disse respeito à qualidade da ventilação educada (consultar sessão III.7.1 para maiores detalhes). Como resultado, o número de voluntários em cada grupo pareado foi reduzido a 14 na  $FR_f$  de 6 ipm, 10 na  $FR_f$  de 12 ipm e nove voluntários na  $FR_f$  de 20 ipm.

Os erros no  $VC_m$  foram analisados nestes grupos pareados e mostrados na Figura IV.1, em que é exibido um *boxplot* com a distribuição dos erros em cada grupo.



**Figura IV.1** - *Boxplots* dos erros percentuais no volume corrente médio ( $VC_m$ ) para os grupos pareados (voluntários selecionados), que estiveram entre -10% e 10 %.

Os erros na  $FR_m$  foram muito similares (baixa variabilidade) e próximos de zero nos grupos pareados, sendo considerados negligenciáveis e podem ser consultados no ANEXO G (tabela G.8).

Os erros do  $VC_m$  na  $T_I:T_E$  de 1:1 e 1:2 foram designados aqui por, respectivamente, E1 e E2. Uma análise intra-grupos da Figura IV.1 mostrou que os IIQ de E1 e E2 na  $FR_f$  de 12 ipm foram menores que nos outros grupos, sendo, entretanto, observados dois voluntários discrepantes ou *outliers* (além de  $\pm 1,5 \cdot IIQ$ ) no caso do E1. Na  $FR_f$  de 6 ipm foi observado um *outlier* no caso do E2. A presença de *outliers* nos grupos mencionados expressa a variabilidade interna dos mesmos, apesar desta ser relativamente compensada no grupo com  $FR_f$  de 12 ipm, devido ao menor IIQ.

Uma análise inter-grupos da Figura IV.1 evidenciou que as medianas de E2 foram sempre maiores do que E1, apontando para maiores valores de  $VC_m$  nos grupos com  $T_I:T_E$  de 1:2.

#### IV.4 - Análise Estatística dos Parâmetros Ventilatórios

A tabela IV.3 descreve estatisticamente o  $VC_m$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.3** – Descrição estatística do  $VC_m$  (L) nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	0,614	1,060	1,109*	0,631	0,645	0,489	0,495*
Q1	0,560	1,002	1,009	0,603	0,602	0,444	0,447
Q3	0,649	1,217	1,265	0,707	0,701	0,509	0,530

\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $0,01 < p \leq 0,05$ )

Os  $VC_m$  foram testados estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença estatística do  $VC_m$  nas  $FR_f$  de 6 e 20 ipm, sendo maiores na  $T_I:T_E$  de 1:2. As discrepâncias das medianas do  $VC_m$  nos grupos pareados

foram menores que 0,05 L (50 mL) na  $FR_f$  de 6 ipm e menores que 0,005 L (5 mL) na  $FR_f$  de 20 ipm.

A tabela IV.4 descreve estatisticamente as  $FR_m$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.4** – Descrição estatística da  $FR_m$  (ipm) nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	13,096	6,002	6,006	12,011	12,029	20,027	20,024
Q1	11,031	5,999	5,999	11,996	12,022	19,864	20,019
Q3	13,742	6,007	6,015	12,018	12,038	20,039	20,031

As  $FR_m$  foram testadas estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Não houve diferença estatística da  $FR_m$  em nenhum dos grupos pareados.

A tabela IV.5 descreve estatisticamente as  $T_I:T_E$  médias nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.5** – Descrição estatística da  $T_I:T_E$  média nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	0,727	0,936	0,588**	0,915	0,604**	0,893	0,618*
Q1	0,689	0,881	0,524	0,886	0,564	0,868	0,573
Q3	0,762	0,952	0,645	0,950	0,635	0,902	0,724

\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $0,01 < p \leq 0,05$ ) e \*\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $p \leq 0,01$ ).

As  $T_I:T_E$  médias foram testadas estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença estatística da  $T_I:T_E$  média em todos os grupos pareados.

A tabela IV.6 descreve estatisticamente as  $PETCO_2$  **controle** nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.6** – Descrição estatística da  $PETCO_2$  (mmHg) das condições **controle** nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	29,6	28,6	28,6	29,8	29,5	28,9	28,2
Q1	28,4	26,7	25,9	28,1	28,1	27,0	26,5
Q3	32,5	30,5	31,3	31,4	31,7	32,1	32,5

As  $PETCO_2$  médias das condições **controle** foram testadas contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Não houve diferença estatística das  $PETCO_2$  **controle** nos grupos pareados.

A tabela IV.7 descreve estatisticamente as  $\dot{V}_A$  médias nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.7** – Descrição estatística da  $\dot{V}_A$  média (em  $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	5,74	5,59	5,88*	5,61	5,72	6,48	6,58*
Q1	5,10	5,10	5,09	5,25	5,27	5,59	5,66
Q3	6,59	6,23	6,43	6,39	6,32	6,91	7,15

\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $0,01 < p \leq 0,05$ )

As  $\dot{V}_A$  médias foram testadas estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença estatística da  $\dot{V}_A$  média nos grupos pareados nas  $FR_f$  de 6 e 20 ipm, sendo os valores maiores na  $T_I:T_E$  de 1:2. Isto deve ter ocorrido, possivelmente, devido ao erro no  $VC_m$ .

#### IV.5 - Parâmetros da ASR

No ANEXO H (tabela H.1 até H.5) são apresentados as amplitude da ASR ( $A_{ASR}$ ), fase da ASR ( $F_{ASR}$ ), intervalo R-R mínimo ( $IRR_{min}$ ), intervalo R-R médio ( $IRR_m$ ) e intervalo R-R máximo ( $IRR_{max}$ ) de todos os voluntários, em todos os padrões ventilatórios (os educados e o espontâneo).

#### IV.6 - Análise Estatística dos Parâmetros da ASR

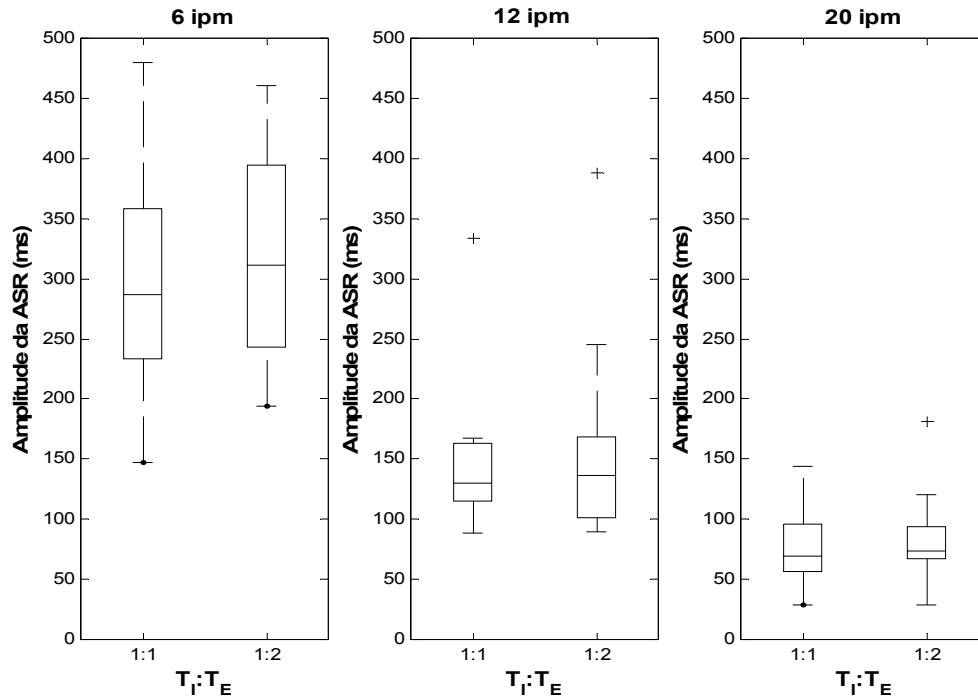
A tabela IV.8 descreve estatisticamente as  $A_{ASR}$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.8** – Descrição estatística da  $A_{ASR}$  (ms) nos grupos pareados e na ventilação espontânea.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	175	287	311**	130	136	69	74
Q1	139	234	248	116	103	58	69
Q3	219	356	393	157	166	86	85

\*\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $p \leq 0,01$ ).

As  $A_{ASR}$  foram testadas estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença das  $A_{ASR}$  apenas na  $FR_f$  de 6 ipm, sendo os valores maiores na  $T_I:T_E$  de 1:2. A Figura IV.2 exhibe os *boxplots* das  $A_{ASR}$  nos grupos pareados.



**Figura IV.2** – *Boxplots* das  $A_{ASR}$  nos grupos pareados.

Observa-se que os IIQ intra-grupos para a  $A_{ASR}$  tenderam a diminuir progressivamente com o aumento da  $FR_f$ , assim como foi com as medianas. Percebe-se uma assimetria da distribuição da  $A_{ASR}$  intra-grupos, com a mediana deslocando-se para baixo à medida que a  $FR_f$  aumenta. As medianas foram “ligeiramente” superiores na  $T_I:T_E$  de 1:2. Alguns voluntários apresentaram valores de  $A_{ASR}$  muito distantes dos grupos a que pertenceram, como foi o caso na  $FR_f$  de 12 ipm e 20 ipm ( $T_I:T_E$  de 1:2).

A tabela IV.9 descreve estatisticamente as  $F_{ASR}$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

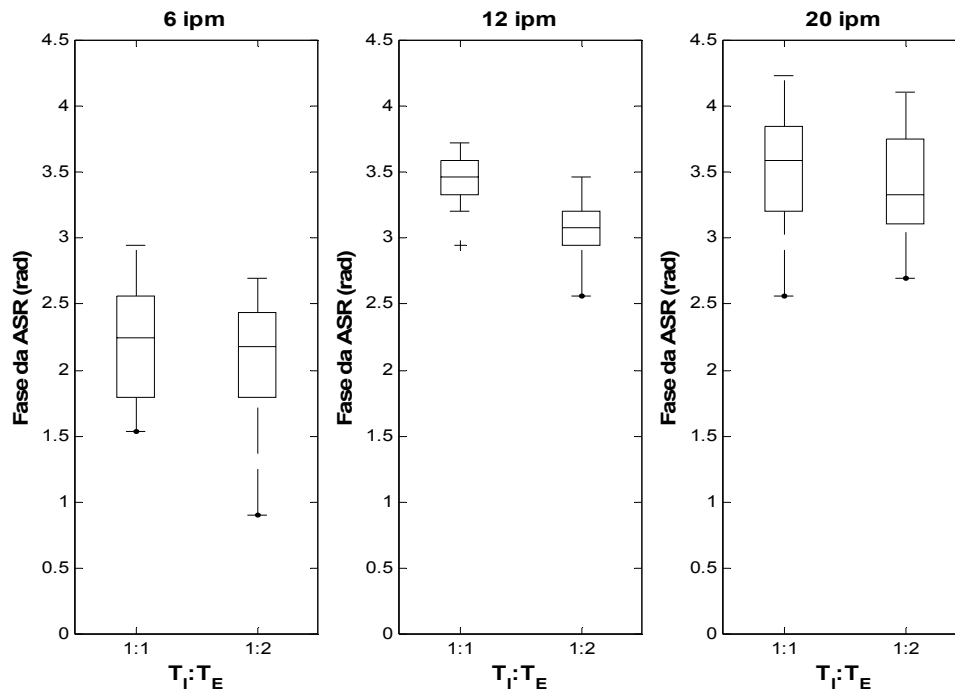
**Tabela IV.9** – Descrição estatística da  $F_{ASR}$  (rad) nos grupos pareados.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	3,206	2,244	2,180	3,462	3,078**	3,590	3,334
Q1	2,949	1,827	1,827	3,334	2,949	3,334	3,206
Q3	3,398	2,533	2,436	3,590	3,174	3,847	3,719

\*\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $p \leq 0,01$ ).



As  $F_{ASR}$  foram testadas estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença estatística das  $F_{ASR}$  na  $FR_f$  de 12 ipm, sendo menores ou mais próximas do início da inspiração na  $T_I:T_E$  de 1:2. A Figura IV.3 exibe os *boxplots* das  $F_{ASR}$  nos grupos pareados.



**Figura IV.3** – *Boxplots* das Fases da ASR nos grupos pareados.

Os IIQ intra-grupos para a  $F_{ASR}$  foram menores na  $FR_f$  de 12 ipm. Além disso, a distribuição das  $F_{ASR}$  mostrou uma concentração entre 1,827 e 3,847 rad (de 30 a 60 % do ciclo respiratório), considerando-se o menor valor do primeiro quartil (Q1) e maior valor do terceiro quartil (Q3) em todos os grupos pareados.

A tabela IV.10 descreve estatisticamente os  $IRR_{min}$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.10** – Descrição estatística da  $IRR_{min}$  (ms) nos grupos pareados.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	763	688	661**	764	761	810	792
Q1	729	653	631	709	692	740	761
Q3	799	758	719	790	783	857	856

\*\* Diferença estatística nos grupos pareados ( $p \leq 0,01$ ).

Os  $IRR_{min}$  foram testados estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Houve diferença dos  $IRR_{min}$  na  $FR_f$  de 6 ipm, sendo os valores menores na  $T_I:T_I$  de 1:2.

A tabela IV.11 descreve estatisticamente os  $IRR_m$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.11** – Descrição estatística da  $IRR_m$  (ms) nos grupos pareados.

Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	840	839	832	817	807	824	811
Q1	812	788	795	757	747	773	788
Q3	934	947	943	925	915	911	891

Os  $IRR_m$  foram testados estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Não houve diferença estatística dos  $IRR_m$  nos grupos pareados.

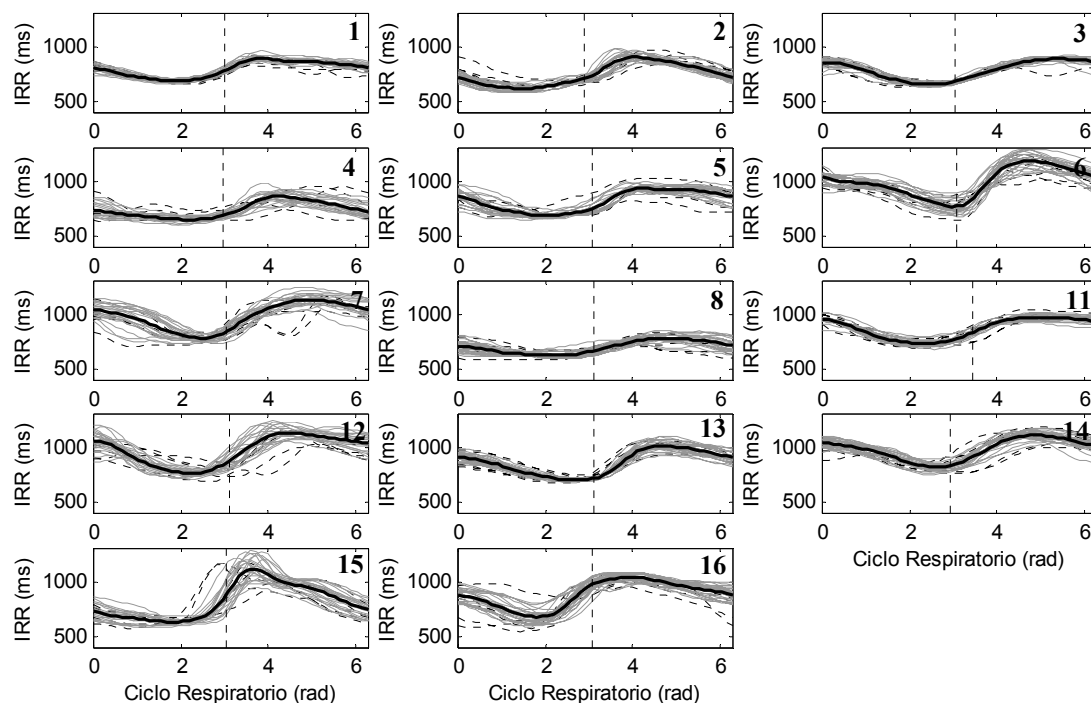
A tabela IV.12 descreve estatisticamente os  $IRR_{max}$  nos grupos pareados e na ventilação espontânea (apenas os 15 voluntários selecionados na primeira etapa).

**Tabela IV.12** – Descrição estatística da  $IRR_{max}$  (ms) nos grupos pareados.

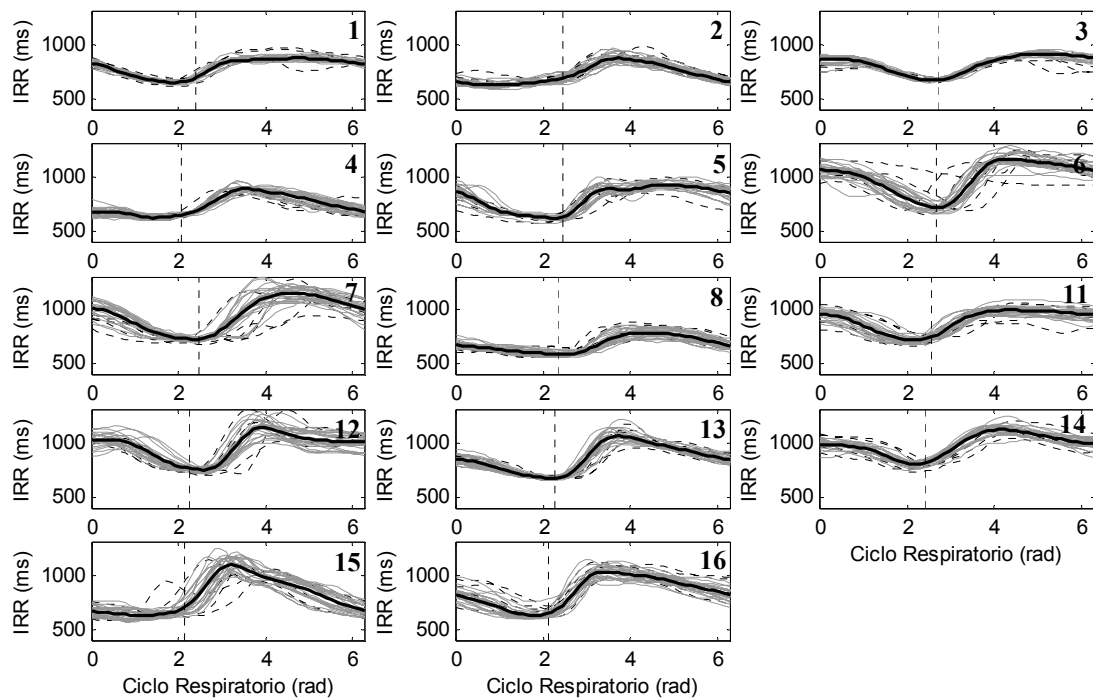
Estatísticas	Grupos ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
N	15	14		10		9	
Mediana	840	839	832	817	807	824	811
Q1	812	788	795	757	747	773	788
Q3	934	947	943	925	915	911	891

Os  $IRR_{max}$  foram testados estatisticamente contra a hipótese de serem iguais nos grupos pareados. Não houve diferença estatística dos  $IRR_{max}$  nos grupos pareados.

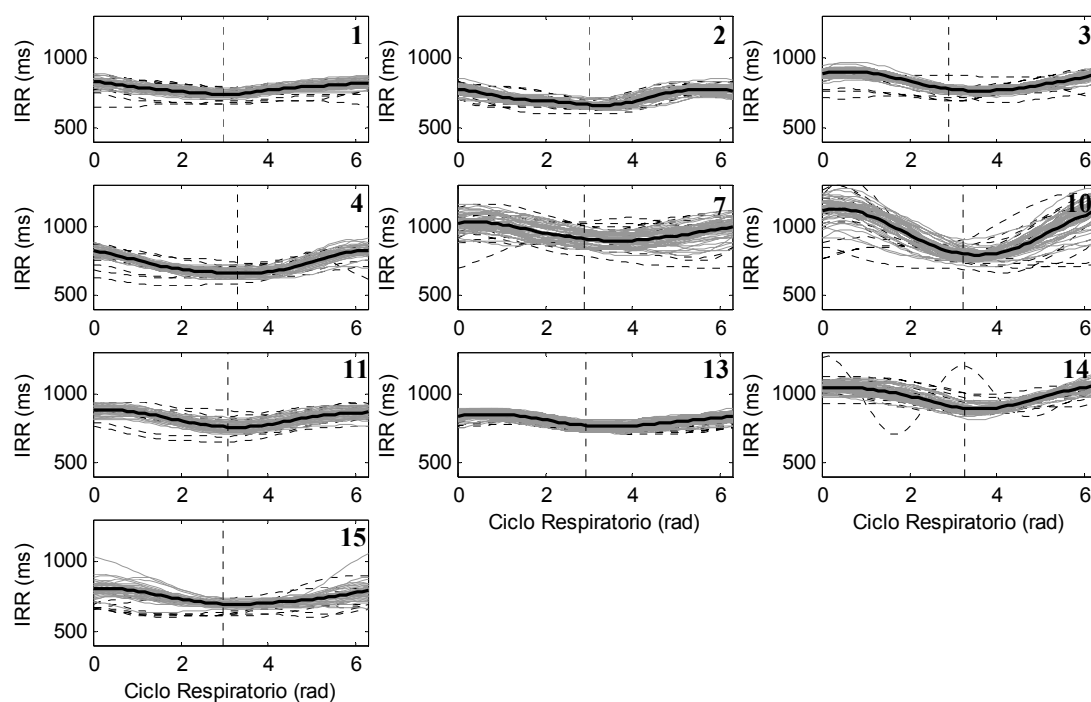
Os voluntários dentro de cada grupo apresentaram padrões médios da ASR com características morfológicas peculiares. Estas características podem ser visualizadas nas Figuras IV.4 até IV.9.



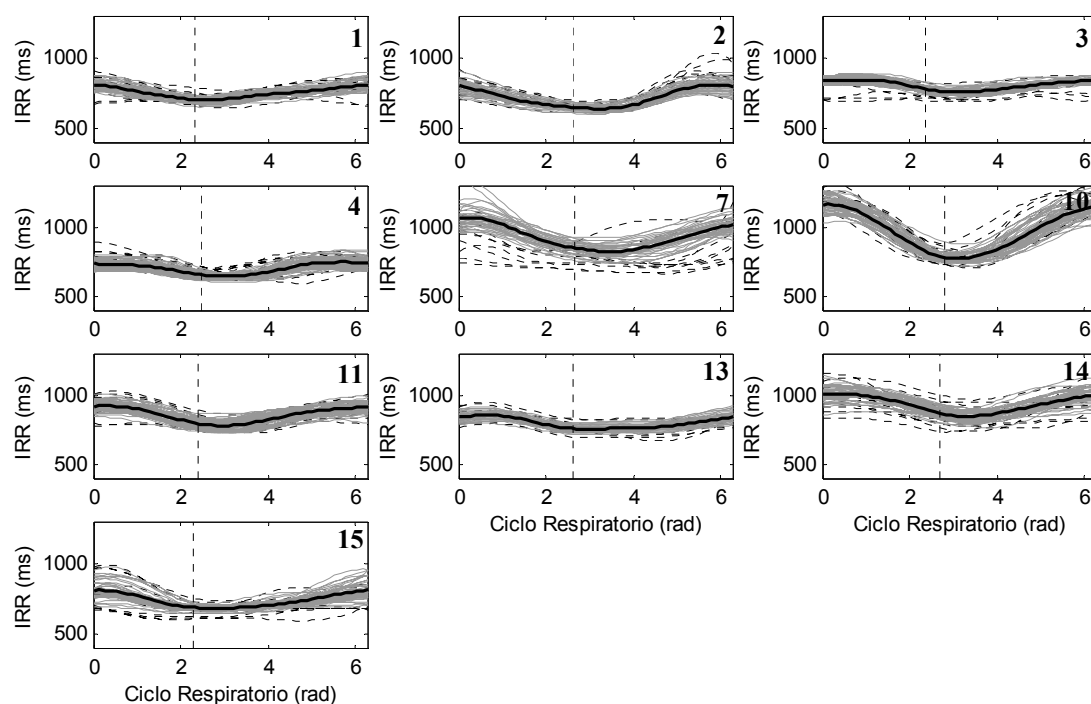
**Figura IV.4** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 6 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:1. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.



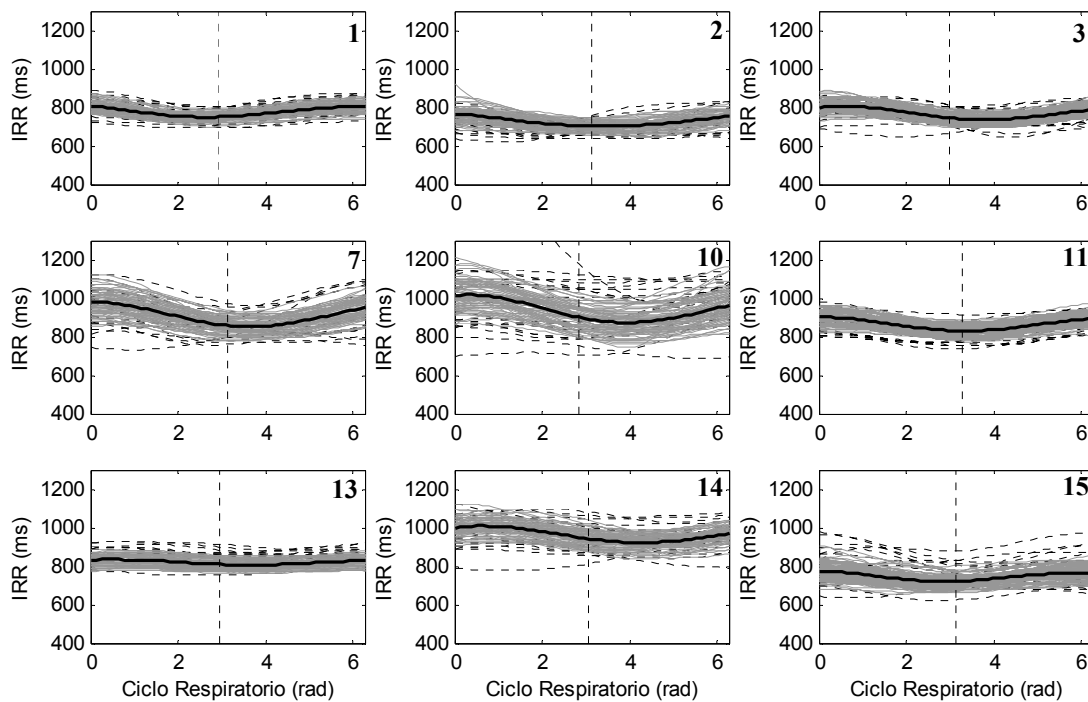
**Figura IV.5** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 6 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:2. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.



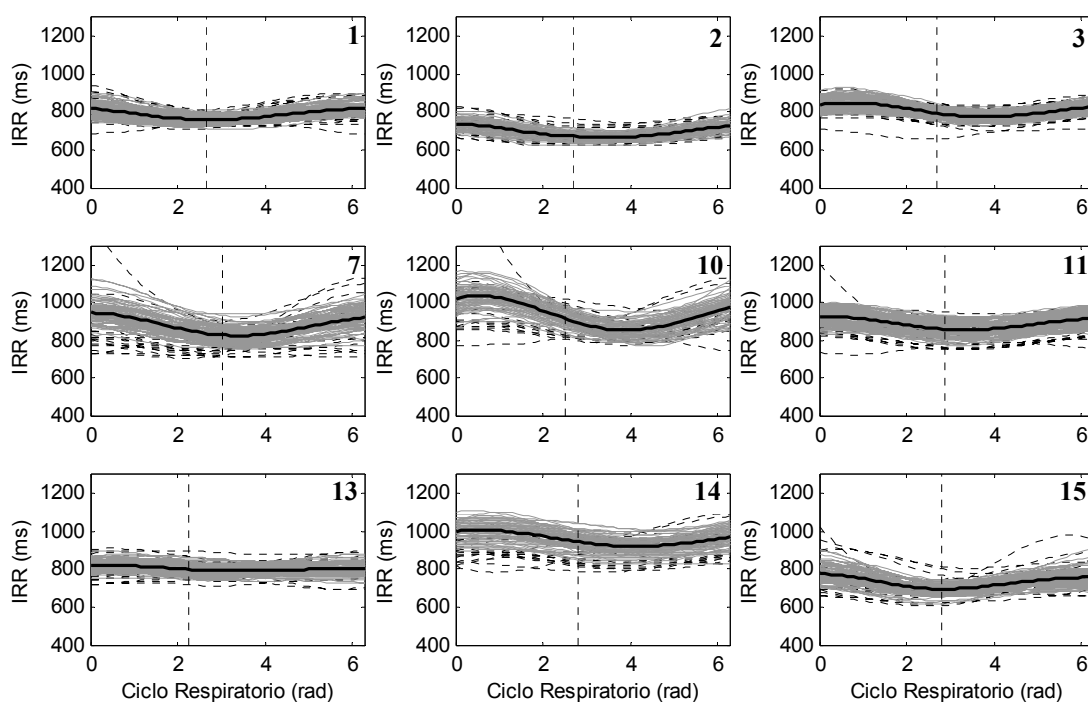
**Figura IV.6** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 12 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:1. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.



**Figura IV.7** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 12 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:2. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.



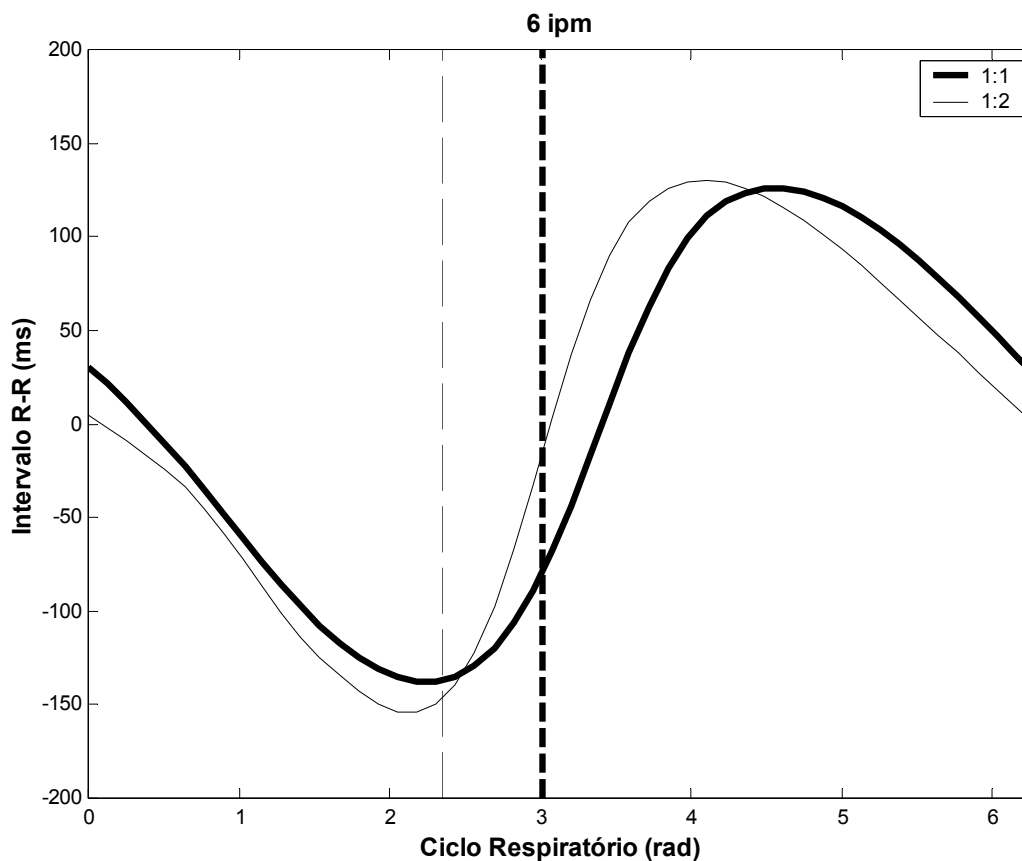
**Figura IV.8** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 20 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:1. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.



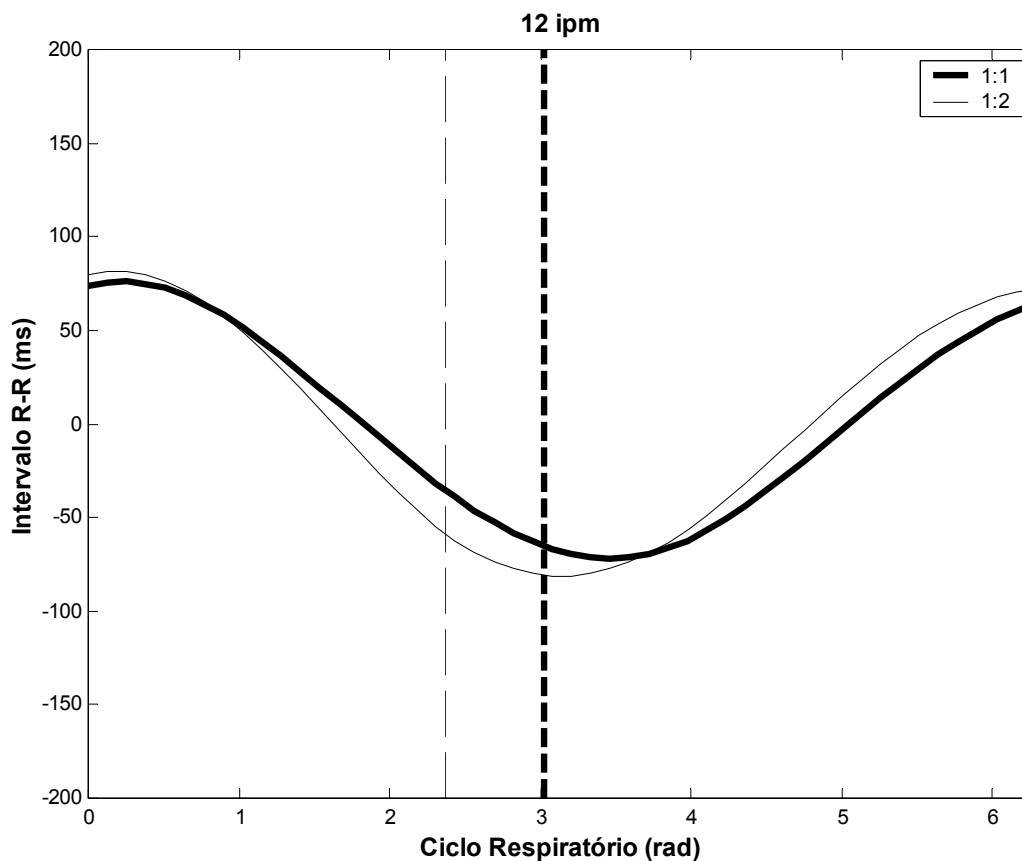
**Figura IV.9** – Padrões médios da ASR para cada voluntário na FRf de 20 ipm e  $T_I:T_E$  de 1:2. Linha sólida em preto: padrão médio da ASR; Linhas sólidas em cinza: IRR incluídos ou, que foram utilizados para a estimativa do padrão médio da ASR; Linhas tracejadas em cinza: IRR excluídos pelo processo iterativo; Linha tracejada vertical: início da expiração. Os números, no canto superior direito, são relativos ao voluntário selecionado.

A partir dos padrões médios da ASR individuais nos grupos pareados (Figuras IV.4 até IV.9), foram feitas pró-mediações, caracterizando-se um único padrão médio da ASR para cada grupo. Os padrões médios da ASR dos grupos pareados foram mostrados nas Figuras IV.10, IV.11 e IV.12, sendo extraídos os seus respectivos valores médios, a fim de realçar as diferenças morfológicas entre eles.

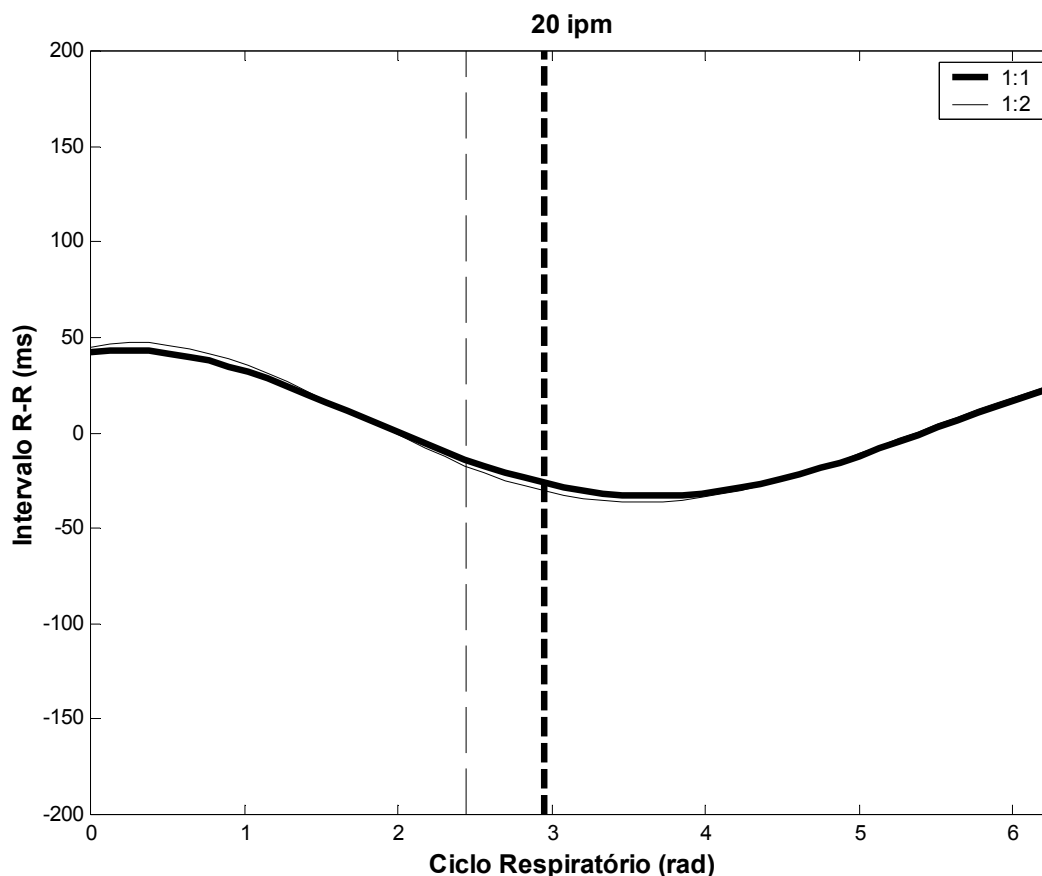




**Figura IV.10** - Padrões médios da ASR, pró-mediados nos grupos pareados, na  $FR_f$  de 6 ipm. Os valores médios foram extraídos para realçar as diferenças morfológicas entre os padrões médios da ASR. As linhas contínuas indicam os padrões médios da ASR, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2. As linhas tracejadas indicam a média do início da expiração, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2.



**Figura IV.11** - Padrões médios da ASR, pró-mediados nos grupos pareados, na  $FR_f$  de 12 ipm. Os valores médios foram extraídos para realçar as diferenças morfológicas entre os padrões médios da ASR. As linhas contínuas indicam os padrões médios da ASR, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2. As linhas tracejadas indicam a média do início da expiração, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2.



**Figura IV.12** - Padrões médios da ASR, pró-mediados nos grupos pareados, na  $FR_f$  de 20 ipm. Os valores médios foram extraídos para realçar as diferenças morfológicas entre os padrões médios da ASR. As linhas contínuas indicam os padrões médios da ASR, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2. As linhas tracejadas indicam a média do início da expiração, sendo a mais espessa representando a  $T_I:T_E$  de 1:1 e a mais fina representando a  $T_I:T_E$  de 1:2.

As Figuras IV.10 até IV.12 mostraram que o  $IRR_{\min}$  foi reduzido de maneira mais acentuada nas  $T_I:T_E$  de 1:2, exceto na  $FR_f$  de 20 ipm. A estatística só mostrou significância na  $FR_f$  de 6 ipm, entretanto a mesma tendência ocorreu nos outros grupos, isto é, uma redução mais acentuada do  $IRR_{\min}$  na  $T_I:T_E$  de 1:2. Portanto, os resultados estatísticos apontaram para o  $IRR_{\min}$  como sendo o responsável pelo efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$ . As características morfológicas dos padrões médios da ASR nos grupos pareados sugerem que o  $IRR_{\min}$  pode ocorrer tanto na fase inspiratória quanto na fase expiratória do ciclo respiratório, apesar da inclinação descendente do IRR (taquicardia) ocorrer, predominantemente, na inspiração.

## CAPÍTULO V

### DISCUSSÃO

#### V.1 - Resultados Principais

As  $A_{ASR}$  foram significativamente diferentes somente na  $FR_f$  de 6 ipm e as  $F_{ASR}$ , o foram em 12 ipm, sugerindo que os efeitos da  $T_I:T_E$  sobre o padrão médio da ASR sejam mais pronunciados nas FR baixas e intermediárias. Além disto, outros três resultados se destacaram: 1) O efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$  ocorreu através do  $IRR_{min}$ , reduzindo-o de maneira mais acentuada na  $T_I:T_E$  de 1:2; 2) As  $F_{ASR}$  concentraram-se entre 30 e 60% do início do ciclo respiratório e; 3) aumentaram linearmente com a  $FR_f$ .

##### V.1.1 - Efeitos da $T_I:T_E$ sobre a $A_{ASR}$

Sabe-se que o VC, FR e  $PETCO_2$  têm efeitos independentes sobre a  $A_{ASR}$  (HIRSCH *et al.*, 1981; HAYANO *et al.*, 1994; MARSHALL, 1994). Para cada grupo pareado, o protocolo buscou manter constantes VC, FR e  $PETCO_2$ ; entretanto, o fluxo inspiratório não foi controlado e, certamente, foi maior na  $T_I:T_E$  de 1:2. Logo, duas hipóteses podem explicar o efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$ . Uma delas é a do mecanismo barorreflexo, relacionado à redução da PA em resposta ao aumento do fluxo inspiratório (PIEPOLI *et al.*, 1997; STRAUSS-BLACHE *et al.*, 2000). A outra hipótese é a do mecanismo central, relacionado ao centro respiratório (TAYLOR *et al.*, 1994; NEFF *et al.*, 2003).

Os resultados apresentados estão em concordância com os de Strauss-Blache *et al.* (2000) quanto ao efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$ . Estes autores encontraram maior  $A_{ASR}$  na condição de  $T_I:T_E \approx 1:3,4$  em comparação com as condições espontânea ( $T_I:T_E \approx 1:1,8$ ) e  $T_I:T_E \approx 1:1$ , para a  $FR_f$  de 10 ipm. Além disso, a taxa de variação negativa do IRR durante a inspiração, foi significativamente maior na condição de  $T_I:T_E \approx 1:3,4$  em comparação com as outras, não sendo encontrada significância estatística para a taxa de variação positiva do IRR, durante a expiração, nem para o  $IRR_m$ . Strauss-Blasche *et al.* (2000) discutiram seus resultados apoiados sobre as alterações hemodinâmicas esperadas quando a  $T_I:T_E$  é baixa, isto é, esperaram que o aumento do fluxo inspiratório provocasse redução na PA sistólica, que seria compensada pelo mecanismo barorreflexo.

Foi seguindo a mesma hipótese que Calabrese *et al.* (2000) investigaram a influência da respiração resistiva (adição de cargas resistivas à entrada das vias aéreas) sobre a ASR. Estes autores solicitaram aos voluntários que respirassem contra uma resistência e, em seguida, sem a carga resistiva. A FR foi controlada na respiração sem carga, visando aproximá-la da FR na respiração resistiva. Não houve diferença entre os valores médios de  $A_{ASR}$ , IRR, VC (controlado para manter constante a  $FECO_2$ ) e FR das duas situações. O mecanismo barorreflexo foi questionado a partir destes experimentos. Outros experimentos foram realizados, comparando-se a respiração resistiva com a respiração espontânea (sem carga), mas então sem o controle da FR. As diferenças foram significativas para a  $A_{ASR}$ , devido a mudança no padrão ventilatório da respiração resistiva, isto é, aumentos no período do ciclo respiratório ( $T_{TOT}$ ) e no VC. Concluíram que a diferença na  $A_{ASR}$  foi provocada, principalmente, pelo aumento no  $T_{TOT}$  e não devido ao aumento do fluxo inspiratório. Sugeriram que a  $A_{ASR}$  foi exacerbada pelo maior tempo para a ação e remoção da acetilcolina (ACh) na fase expiratória (CALABRESE *et al.*, 2000).

Yasuma e Hayano (2004) expuseram diferentes pontos de vista sobre a fisiologia da ASR, dentre os quais o de que a atividade dos neurônios vagais cardíacos pré-ganglionares poderia ser inibida pela ação inspiratória, através da chegada de PPSI mediados pela ACh. Estes PPSI tornariam estes neurônios hiperpolarizados, dificultando a despolarização e, por conseguinte, a liberação de ACh pelas terminações pós-ganglionares vagais, provocando a redução da atividade vagal e, conseqüentemente, a taquicardia na inspiração (YASUMA e HAYANO, 2004; TAYLOR *et al.*, 1999). Acreditamos que o efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$  aponte para a redução fásica da atividade vagal na inspiração, mas se isto é um resultado do mecanismo barorreflexo e/ou central, não temos como avaliar com os resultados do presente trabalho, devido à falta de medidas contínuas da PA.

O efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $A_{ASR}$  foi significativo apenas na  $FR_f$  de 6 ipm. Contudo, as  $T_I:T_E$  realizadas pelos voluntários tenderam a se afastar de seus alvos (1:1 e 1:2), à medida que a  $FR_f$  aumentou até 20 ipm. Com isto, as diferenças entre as  $T_I:T_E$  foram atenuadas e, possivelmente, também atenuaram as diferenças entre as  $A_{ASR}$ , conforme aumentou-se a  $FR_f$ .

### V.1.2 - Efeitos da $T_I:T_E$ sobre a $F_{ASR}$

Saul *et al.* (1989 e 1991) mostraram que na postura ortostática e sem bloqueio autonômico, respirando-se à FR de 0,1 Hz ou 6 ipm, a fase da função de transferência entre volume instantâneo e FC instantânea (FCI) foi nula e, acima desta FR, progressivamente negativa. Em outras palavras, a FCI se tornou progressivamente atrasada em relação ao volume instantâneo (isto é, em direção a expiração), conforme a FR aumentou a partir de 0,1 Hz (SAUL *et al.*, 1989 e 1991). Com o bloqueio simpático, o atraso foi quase nulo acima da FR de 0,1 Hz, sugerindo que a atividade vagal possa reduzir tal atraso, ou que a atividade simpática possa aumentar tal atraso (SAUL *et al.*, 1989 e 1991). Isto nos leva a pensar que o aumento da atividade vagal ou a redução da atividade simpática, possa induzir mudança na relação de fase entre volume instantâneo e FCI, diminuindo o atraso ou trazendo o pico da FC mais para o início da inspiração.

A frequência de ressonância do sistema cardiovascular está em torno de 0,1 Hz, e nela a  $A_{ASR}$  atinge seu valor máximo e a  $F_{ASR}$  é quase nula, sendo alcançada quando a FR se aproxima ao valor mencionado (SAUL *et al.*, 1991; VASCHILO *et al.*, 2006). Um progressivo atraso entre o início da inspiração e o aumento da FC é gerado à medida que a FR aumenta. Este comportamento também foi encontrado em nossos resultados para a  $F_{ASR}$ .

Lamine *et al.* (2004), pressupondo a existência de um valor máximo do atraso (tempo entre o início da inspiração e o pico da FC) em função de  $T_{TOT}$ , ajustaram uma função parabólica para a relação intra-individual entre o atraso e  $T_{TOT}$ , uma medida da  $F_{ASR}$  não-normalizada para o ciclo respiratório. Nossos dados mostraram comportamento semelhante, quando empregamos uma técnica similar de processamento da ASR (DINH *et al.*, 1999). No caso do parâmetro  $F_{ASR}$ , o comportamento foi aproximadamente linear inversamente relacionado à FR, como o reportado por Calabrese *et al.* (2000).

O IRRmin ocorreu, preferencialmente, dentro da inspiração na  $FR_f$  de 6 ipm, porém acima desta frequência, ocorreu, preferencialmente, na expiração, como pode ser visto nas Figuras IV.4 a IV.9. As  $F_{ASR}$  se concentraram em torno de 30 a 60 % do ciclo respiratório.

## V.2 - Limitações do Protocolo

A interação cardior-respiratória é um fenômeno de difícil interpretação, na medida em que está sujeita a diversas fontes de estímulo fisiológico e comportamental. O interesse do presente estudo esteve centrado principalmente na aplicação de diferentes padrões ventilatórios controlados sobre o padrão médio da ASR durante a ventilação espontânea. Assim sendo, foram analisados alguns aspectos relativos às limitações do controle ventilatório empregado.

### V.2.1 - PETCO<sub>2</sub> na Condição de Controle

A pressão alveolar de dióxido de carbono ( $P_A\text{CO}_2$ ) é considerada próxima da arterial ( $P_a\text{CO}_2$ ) em indivíduos saudáveis, de onde se deduz que o espaço morto alveolar nos mesmos é reduzido (KOULOURIS *et al.*, 2001). A PETCO<sub>2</sub> é usada, muitas vezes, como uma estimativa da  $P_A\text{CO}_2$ , que indiretamente estaria informando sobre a  $P_a\text{CO}_2$ , apenas em indivíduos saudáveis. Entretanto, para isto, o volume expirado deve ser suficiente para que o ar alveolar consiga chegar às vias aéreas de condução e, mais ainda, ao sensor de CO<sub>2</sub> localizado na saída das vias aéreas. O experimento detalhado no anexo F mostrou que a PETCO<sub>2</sub> foi relativamente estável com a mudança inversamente proporcional da FR e do ( $VC - V_D$ ), quando o TE foi mantido constante.

No anexo E, mostramos que o tempo foi um fator de limitação para o capnógrafo utilizado, devido, principalmente, a sua lenta resposta. A fim de contornar esta limitação foi introduzida uma condição de **controle** ao final de cada padrão ventilatório educado (ver item III.5.2) em que o TE foi fixo em 3,33 s (ou FR = 12 ipm e  $T_I:T_E = 1:2$ ). Concluímos no experimento descrito no anexo E, que excluindo a influência do TE, a PETCO<sub>2</sub> foi estável, apesar de um pouco abaixo dos valores espontâneos.

Os valores de PETCO<sub>2</sub> abaixo dos valores espontâneos podem ter sido devido ao cálculo do  $VC_{FR}$ . Se o peso, considerado como o preditor do  $VD_{anat}$ , superestimar o  $VD_{anat}$ , os voluntários tenderiam à condição de hipocapnia, em virtude do maior  $VC_{FR}$  calculado. Este viés na estimativa do  $VD_{anat}$  pode explicar em parte porque alguns voluntários apresentaram PETCO<sub>2</sub> abaixo dos valores espontâneos, mas não explicam porque os próprios valores espontâneos estão abaixo dos valores de normalidade, que estão entre 35 e 45 mmHg para a  $P_a\text{CO}_2$ .

Os valores de PETCO<sub>2</sub> estão entre 15 e 20% abaixo do menor valor de normalidade, em termos medianos, apesar disto, não foram diferentes entre os padrões

ventilatórios e, ainda, não mostraram diferenças com os valores espontâneos. Como foi reportado no início dessa sessão, não é correto aceitar que a  $PETCO_2$  seja idêntica às  $P_ACO_2$  e  $P_aCO_2$ , apresentando normalmente valores mais baixos (JORDANOGLU *et al.*, 1995; KOULOURIS *et al.*, 2001), sem levar em conta que o espaço morto instrumental ( $VD_{instr}$ ) possa ter induzido às baixas  $PETCO_2$  encontradas. Um experimento deveria ser realizado para testar a influência do  $VD_{instr}$  e da máscara nas medidas de  $PETCO_2$ .

### V.2.2 - “Respiração Consciente”

A consciência da própria ação respiratória é um aspecto negativo que se buscou minimizar no protocolo, tendo em vista que é esperado que a respiração espontânea ocorra automaticamente, por ação do centro respiratório (RITZ e DAHME, 2006). Empregou-se um treinamento com os padrões ventilatórios, anteriormente ao teste principal, tendo sido oferecidas informações relevantes para diminuir o desconforto ventilatório e a ansiedade. Apesar do emprego dos procedimentos mencionados, a influência da “respiração consciente” não pode deixar de ser descartada e, além disso, não se pode garantir que este objetivo tenha sido alcançado por todos os voluntários.

### V.2.3 - Significância Clínica de Desvios no VC alvo

Houve uma diferença significativa entre os  $VC_m$  nas duas condições de  $T_I:T_E$  na  $FR_f$  de 6 ipm, tendo sido maior para  $T_I:T_E$  de 1:2. Seu efeito pode ter sido somado ao da  $T_I:T_E$ , pelo mecanismo do estiramento pulmonar.

Para tentar esclarecer esta questão, foi feita uma simulação a partir de um trabalho que investigou a relação entre  $A_{ASR}$  e VC (HIRSH e BISHOP, 1981), cujos resultados, em média, foram de  $10 \text{ bpm} \cdot L^{-1}$  na relação entre  $A_{ASR}$  e VC. O desvio positivo de 0,05 L ou 50 mL (encontrado em termos medianos no grupo pareado na  $FR_f$  de 6 ipm) resultaria num aumento de cerca de 0,5 bpm na  $A_{ASR}$ , na condição 1:2. A  $A_{ASR}$  (em bpm) no grupo mencionado foi cerca de 3 a 5 bpm (em termos medianos) em relação à  $T_I:T_E$  de 1:1. Este incremento de 0,5 bpm não alterou o resultado estatístico e, portanto, pode-se descartar a hipótese de que o VC tenha confundido o efeito da  $T_I:T_E$ . Não se descarta a influência do VC, entretanto, sua contribuição deve ser de cerca 2% na  $A_{ASR}$ , supondo-se um aumento de 15% na  $A_{ASR}$  para 50% de aumento no VC (ECKBERG *et al.*, 1983).



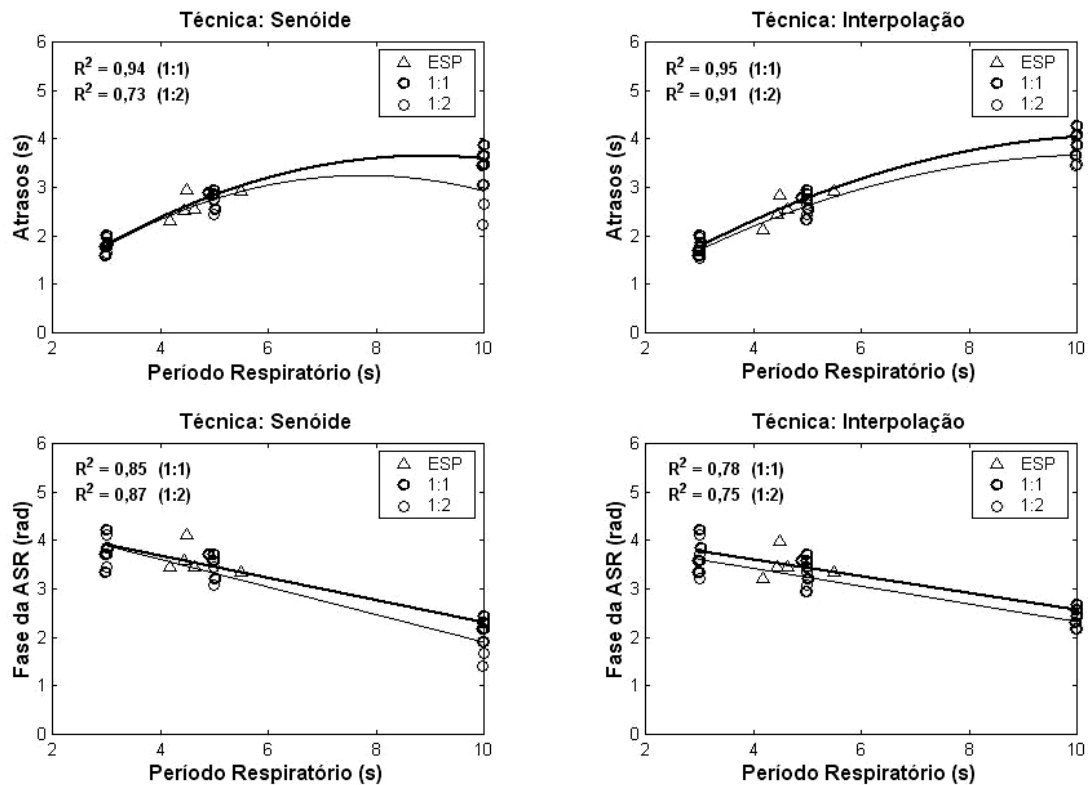
### V.3 - Análises Suplementares

O número de ciclos respiratórios utilizados para a análise do padrão médio da ASR foi maior, quanto maior foi a  $FR_f$ . Buscou-se verificar se as características das  $A_{ASR}$  e  $F_{ASR}$  poderiam ser influenciadas em função do número de ciclos respiratórios. Fixou-se, então, o número de ciclos respiratórios em 20 para todas as  $FR_f$ , escolhendo-se aleatoriamente os ciclos dentro da janela temporal de análise. Os resultados encontrados foram semelhantes aos descritos na sessão de Resultados.

A seleção dos voluntários produziu alguns resultados divergentes dos produzidos pelo total de voluntários, principalmente quanto aos parâmetros ventilatórios. Os parâmetros  $VC_m$ ,  $\dot{V}_A$  e  $T_I:T_E$  foram diferentes em todos os grupos pareados, enquanto a  $FR_m$  o foi apenas na  $FR_f$  de 12 ipm. A  $PETCO_2$  **controle** não foi diferente em nenhum dos grupos pareados, mesmo com todos os voluntários sendo analisados. Os resultados também foram diferentes dos obtidos com a seleção apenas para o  $IRR_{min}$  na  $FR_f$  de 12 ipm, que também foi menor em  $T_I:T_E$  de 1:2, assim como foi na  $FR_f$  de 6 ipm.

Diversas técnicas são utilizadas com o propósito de quantificar a ASR, podendo ser representadas no domínio da frequência e do tempo. Nenhuma delas é considerada como referência e, em muitas situações, não há correspondências entre elas (MÁNTARAS, 2003). Isto vai depender dos pressupostos matemáticos envolvidos e da robustez de cada técnica.

Uma das técnicas no domínio do tempo pressupõe que o sinal de IRR, dentro de cada ciclo respiratório, seja representado por uma função senoidal (DINH *et al.*, 1999; CALABRESE *et al.*, 2000; LAMINE *et al.*, 2004). Tal pressuposto tem o inconveniente de localizar os máximos e mínimos no sinal IRR com uma distância de  $\pi$  radianos, o que não necessariamente ocorre. Por exemplo, os atrasos máximos do pico da FC empregando a ASR calculada pela técnica de Gilad *et al.* (2005) ou a técnica de Dinh *et al.* (1999), resultam em modificações na curvatura da parábola, como pode ser visto na Figura V.1.



**Figura V.1** - Comparação das técnicas do ajuste da senóide (DINH *et al.*, 1999) e da interpolação (GILAD *et al.*, 2005) para os atrasos, expressos em s, e para as fases normalizadas para o ciclo expiratório, expressas em rad. Os voluntários analisados (voluntários 3, 7, 11, 13 e 14) pertenceram ao grupo pareado na  $FR_f$  de 12 ipm e tiveram  $FR_m$  espontâneas próximas à deste grupo. Foram excluídos desta análise cinco voluntários, sendo quatro (voluntários 1,2, 4 e 15) por apresentarem suas  $FR_m$  espontâneas distantes de 12 ipm e um (voluntário 10) por não pertencer ao grupo pareado na  $FR_f$  de 6 ipm (ver tabela G.2).

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSÃO

Os resultados indicaram que o efeito da  $T_I:T_E$  sobre a ASR é importante nas FR baixas (6 ipm) para a  $A_{ASR}$  e nas intermediárias (12 ipm) para a  $F_{ASR}$ . No caso da  $A_{ASR}$  houve uma tendência, acentuada nas baixas FR, do  $IRR_{min}$  ser reduzido mais fortemente conforme se reduziu a  $T_I:T_E$  de 1:1 para 1:2. Sugere-se que este efeito tenha sido gerado pela redução da atividade vagal, que acompanha a inspiração, concomitantemente às alterações hemodinâmicas e da atividade inspiratória central. Já no caso da  $F_{ASR}$ , as diferenças entre as  $T_I:T_E$  ocorreram somente no grupo pareado em  $FR_f$  de 12 ipm, que curiosamente aproximou-se à FR espontânea para cinco dos dez voluntários selecionados nesta  $FR_f$ . Não é de nosso conhecimento que o efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $F_{ASR}$  tenha sido relatado na literatura, nem mesmo a causa deste ser mais sensível nas FR intermediárias ou espontâneas.

Em relação aos estudos que utilizaram padrões ventilatórios controlados, houve a preocupação em evitar o *stress* dos voluntários, além de termos aplicado critérios de seleção, que primaram pela homogeneização dos grupos pareados. A utilização de critérios de seleção mais rigorosos não tem sido realizada na maioria dos estudos, sendo no máximo adotados critérios estatísticos de média, que não levam em consideração os desvios intra-individuais apresentados. Esta rigorosidade acarreta a exclusão de um grande número de voluntários que excederam  $\pm 10\%$ , por outro lado, minimiza os desvios no  $VC_m$  e na  $FR_m$ .

Este estudo buscou contribuir para o conhecimento dos efeitos dos padrões ventilatórios sobre a ASR, abordando questões fisiológicas, como o caso da redução fásica da atividade vagal que acompanha a inspiração, e também questões ainda não muito discutidas na literatura, como o efeito da  $T_I:T_E$  sobre a  $F_{ASR}$ .

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, M. M., 1999, *Fisiologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995, "Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 152, pp. 2185 – 2198.

BEDA, A., JANDRE, F. C., PHILLIPS, D. I. W. *et al.*, 2007, "Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: influence of respiration", *Psychophysiology*, v. 44, pp. 767-778.

BERNARDI, L., WADOWCZYK-SZULC, J., VALENTI, C. *et al.*, 2000, "Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability", *Journal of the American College of Cardiology*, v. 35, pp. 1462 – 1469.

BLOOMFIELD, D. M., MAGNANO, A., BIGGER JR., T. *et al.*, 2001, "Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 280, pp. H1145-H1150.

BROMBERGER-BARNEA, B., 1981, "Mechanical effects of inspiration on heart functions: a review", *Federation Proceedings*, v.40, pp. 2172 - 2177.

BROWN, T. E., BEIGHTOL, L. A., KOH, J., ECKBERG, D. L., 1993, "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored", *Journal of Applied Physiology*, v. 75, n. 5, pp. 2310-2317.

BUDA, A.J, PINSKY, M.R., INGELS, N.B. *et al.*, 1975, "Effect of Intrathoracic Pressure on Left Ventricular Performance", *The New England Journal of Medicine*, v. 301, n.9, pp. 453 - 459.

CALABRESE, P., PERRAULT, H., DINH, T.P *et al.*, 2000, “Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing”, *American Journal of Physiology (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)*, v. 279, pp. R2208 – R2213.

COOKE, W. H., COX, J. F., DIEDRICH, A. M. *et al.*, 1998, "Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 274, pp. H709-H718.

COOPER, P. J., KOHL, P., 2003, “Influence of diastolic mechanics on cardiac electrophysiology: effects on sino-atrial node function”. *APICE*, v. 18, pp. 309 – 405.

DE CORT, S. C., INNES, J. A., GUZ, A., 1993, “Effect of positive and negative step changes in intrathoracic pressure on left ventricular function in conscious man”, *Journal of Physiology*, v. 472, pp. 513 – 520.

DeBOER, R.W, KAREMAKER, J.M., STRACKEE, J., 1987, “Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 253, n. 22, pp. H680 – H689.

DIHN, T. P., PERRAULT, H., CALABRESE, P. *et al.*, 2000, “New statistical method for detection and quantification of respiratory sinus arrhythmia”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, n. 9, pp. 1161 – 1165.

ECKBERG, D. L., KIFLE, Y. T., ROBERTS, V. L., 1980, “Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness”, *Journal of Physiology*, v. 304, pp. 489 – 502.

ECKBERG, D.L., 2003, “The human respiratory gate”, *Journal of Physiology*, v. 548, n. 2, pp. 339 - 352.

GAMA DE ABREU, M., MELO, M. F. V., GIANNELLA-NETO, A., 2000, “Pulmonary capillary blood flow by partial CO<sub>2</sub> rebreathing: importance of the regularity of the respiratory pattern”, *Clinical Physiology*, v. 5, n. 20, pp. 388 – 398.

GIANNELLA NETO, A., VALE, M. J. O., VIDAL MELO, M. F., 1992, “Accurate calibration of pneumotachographs using a syringe and polynomial curve fitting”, In: *Proceedings 14th Annual International Conference IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 693-694.

GILAD, O, SWENNE, C. A., DAVRATH, L. R., AKSELROD, S., 2005, “Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v.288, pp. H504–H510.

GRIEP, R., PICOLLI, M. “Validação dos processos de limpeza e desinfecção dos artigos de inaloterapia e oxigenoterapia”. Disponível em:

<<http://calvados.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/cogitare/article/viewFile/1671/1397>>

Acesso em: 06 Jun 2005

GUYTON, A.C., HALL, J.E., 1997, *Tratado de Fisiologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

GUYTON, A.C., HALL, J.E., 2002, *Tratado de Fisiologia Médica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

HAYANO, J., MUKAI, S., SAKAKIBARA, M. *et al.*, 1994, “Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 36, pp. H33 – H40.

HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A., MUKAI, S., 1996, “Respiratory Sinus Arrhythmia: A Phenomenon Improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency”, *Circulation*, v. 94, pp. 842 – 847.

HIRCH, J. A., BISHOP, B., 1981, “Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 241, n. 4, pp. H620 - H629, 1981.

HORWITZ, L., BISHOP, V. S., 1972, “Effect of acute volume loading on heart rate in the conscious dog”, *Circulation Research*, v. 30, pp. 316 – 321.

INNES, A., DE CORT, S.C., KOX, W. *et al.*, 1993, “Within-Breath Modulation of Left Ventricular Function During Normal Breathing and Positive-Pressure Ventilation in Man”, *Journal of Physiology*, v. 460, pp. 487-502.

JORDANOGLU, J., KOULOURIS, N., KYROUSSIS, D *et al.*, 1995, “Measurement of effective alveolar carbon dioxide tension during spontaneous breathing in normal subjects and patients with chronic airways obstruction”, *Thorax*, v. 50, pp. 240 – 244.

KARINTOSKA, ERIKSEN, M., 1993, “Respiration-Synchronous Flutuations in Stroke Volume, Heart Rate and Arterial Pressure in Humans”, *Journal of Physiology*, v. 472, pp. 501-512.

KOULOURIS, N. G., LATSI, P., DIMITROULIS, J. *et al.*, 2001, “Noninvasive measurement of mean alveolar carbon dioxide tension and Bohr’s dead space during tidal breathing”, *European Respiratory Journal*, v. 17, pp. 1167 – 1174.

LAMINE, S. B, CALABRESE, P., PERRAULT, H. *et al.*, 2004, “Individual differences in respiratory sinus arrhythmia”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v.286, p. H2305 – H2313.

MÁNTARAS, M. C., CARRASCO, S., GAITAN, M. J., GONZALEZ, R., 2003, “Comparison of indexes of respiratory sinus arrhythmia”, In: *Proceedings of the 25<sup>o</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Cancun, Mexico, pp. 17 – 21, Sept.

MARSHALL, J. M., 1994, “Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation”, *Physiological Reviews*, v. 74, n. 3, pp. 543 – 594.

MELCHER, A., 1976, “Respiratory Sinus Arrhythmia in Man: A study in heart rate regulating mechanisms”, *Acta Physiologica Scandinavica (Supplementum)*, v.435, pp. 1 – 31.

NEFF, R. A., WANG, J., BAXI, S., 2003, "Neurons mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors", *Circulation Research*, v. 93, pp. 565 – 572.

PAN, J., TOMPKINS, W. J., 1985, "A real-time QRS detection algorithm", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 32, n. 3, pp. 230 – 236.

PATWARDHAN, A. R., EVANS, J. M., BRUCE, E. N. *et al.*, 1995a, "Voluntary control of breathing does not alter vagal modulation of heart rate", *Journal of Applied Physiology*, v. 78, n. 6, pp. 2087-2094.

PATWARDHAN, A. R., VALLURUPALLI, S., EVANS, J. M. *et al.*, 1995b, "Override of spontaneous respiratory pattern generator reduces cardiovascular parasympathetic influence", *Journal of Applied Physiology*, v. 79, n. 3, pp. 1048-1054.

PETERS, J, FRASER, C., STUART, S. *et al.*, 1989, "Negative intrathoracic pressure decreases independently left ventricular filling and emptying", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 257, n. 26, pp. H120 - H131.

PIEPOLI, M., SLEIGHT, P., LEUZZI, S. *et al.*, 1997, "Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans: an important role for arterial carotid baroreceptors", *Circulation*, v. 95, pp. 1813 – 1821.

PINNA, G. D., MAESTRI, R., LA ROVERE, M. T. *et al.*, 2006, "Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 290, pp. H424-H433.

PINO, A. V., COSTA, J.C.G.D., JANDRE, F., GIANNELLA-NETO, A., 2002, "Mecânica - um sistema para análise do sistema respiratório". In: *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, pp. 253 - 257.



PINO, A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., e GIANNELLA-NETO, A., 2004, "DAS - um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar", *In: Proceedings of the III CLAEB*, pp. 765-768.

RITZ, T., DAHME, B., 2006, "Implementation and interpretation of respiratory sinus arrhythmia measures in psychosomatic medicine: practice against better evidence?", *Psychosomatic Medicine*, v. 68, pp. 617 – 627.

SASANO, N., VESELY, A. E., HAYANO, J. *et al.*, 2002, "Direct effect of PaCO<sub>2</sub> on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 282, pp. H973-H976.

SAUL, P. J., BERGER, R. D., CHEN, M. H., COHEN, R. J., 2002, "Transfer function analysis of autonomic regulation II. respiratory sinus arrhythmia", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 256, n. 25, pp. H153 - H161.

SAUL, P.J, BERGER, R.D, ALBRECHT, P. *et al.*, 1991, "Transfer function analysis of circulation: unique insights into cardiovascular regulation", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 261, n. 30, pp. H1231-H1245.

SHEKERDEMIAN, L., BOHN, D., 1999, "Cardiovascular effects of mechanical ventilation", *Archives of Disease in Childhood*, v. 80, n. 5, pp. 475 – 480.

STRAUSS-BLACHE, G., MOSER, M., VOICA, M., *et al.*, 2000, "Relative Timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia", *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 27, n. 8, pp. 601 – 606.

TAHA, B. H., SIMON, P. M., DEMPSEY, J. A., SKATRUD, J. B., IBER, C. , 1995, "Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs", *Journal of Applied Physiology*, v. 78, n. 2, pp. 638 – 645.

TANG, Y., TURNER, M. J., YEM, J. S. *et al.*, 2003, "Calibration of pneumotachographs using a calibrated syringe", *Journal of Applied Physiology*, n. 95, pp. 571 – 576.

TAYLOR, E. W., JORDAN, D ., COOTE, J. H., 1999, “Central control of the Cardiovascular and Respiratory systems and their interactions in vertebrates”, *Physiological Reviews*, v. 79, n. 3, pp. 855 – 916.

TAYLOR, J. A., MYERS, C. W., HALLIWILL, J. R., 2001, “Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 280, n. 6, pp. H2804-H2814.

VAN RAVENSWAAIJ-ARTS, C. M. A., KOLLEE, L. A., HOPMAN, J. C. *et al.*, 1993, “Heart Rate Variability”, *Annals of Internal Medicine*, v.118, n. 6, pp. 436 – 447.

VASCHILLO, E. G., VASCHILLO, B., LEHRER, P. M., 2006, “Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback”, *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, v. 31, n. 2, pp. 129 – 142.

VIROLAINEN, J., VENTILÄ, M., TURTO, H., KUPARI, M., 1995, “Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation”, *Journal of Applied Physiology*, v. 79, n. 2, pp. 455-460.

WANG, J., WANG, X., IRNATEN, M. *et al.*, 2003, “Endogenous Acetylcholine and Nicotine Activation Enhances GABAergic and Glycinergic Inputs to Cardiac Vagal Neurons”, *Journal of Neurophysiology*, v. 89, pp. 2473 – 2481.

WEST, J.B., 1986, *Fisiologia Respiratória Moderna*. São Paulo, SP. Manole, 3º ed.

YASUMA, F., HAYANO, J., 2001, “Augmentation of respiratory sinus arrhythmia in response to progressive hypercapnia in conscious dogs”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 280, pp. H2336 – H2341.

YASUMA, F., HAYANO, J., 2004, “Respiratory sinus arrhythmia: why does the heart synchronize with respiratory rhythm?”, *Chest*, v. 125, pp. 683 – 690.

YLI-HANKALA, A., PORKKALA, T., KAUKINEN, S. *et al.*, 1991, "Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation", *Acta Physiologica Scandinavica*, v. 141, pp. 399 – 407.

## ANEXO A

### DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho  
Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - n° 1118/05

Rio de Janeiro, 12 dezembro de 2005.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dr. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n. ° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 117/05 - CEP

Título: "Interações cardio-respiratórias: efeitos de variações nos padrões ventilatórios sobre a dinâmica da arritmia sinusal respiratória".

Pesquisador (a) responsável: Dr. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Data de apreciação do parecer: 05/12/2005

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 05/06/06, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n. ° 196/96 – CNS/MS).

**Coordenador:**

Luiz Carlos Duarte de Miranda

Médico - Prof. Adjunto

**Secretário:**

Mário Tezara Antonio

Farmacêutico - Especialista

**Membros Titulares:**

Alice Helena Dutra Violante

Médico - Prof. Adjunto

Antonio de Magalhães

Marinho

Enfermeiro - Mestre

Beatriz Moritz Tropé

Médico - Doutoranda

Eduardo Jorge Bastos

Cótes

Médico - Prof. Assistente

Eliza Regina Ambrosio

Assistente Social - Mestre

Luiz Bonfim Pereira da

Cunha

Médico - Especialista

Maria de Fátima Gustavo

Lopes

Representante dos Usuários

Paulo Feijó Barros

Médico - Prof. Adjunto

Zuzana Rodrigues da Silva

Professora

**Membros Suplentes:**

Alberto Kravym Arbex

Médico - Doutoranda

Daniel Savignon Marinho

Farmacêutico - Especialista

Helena Wazymsky

Representante dos Usuários

Luzia da Conceição de

Araújo Marques

Enfermeiro - Mestre

Maria Adelaide Moreira

dos Santos

Nutricionista - Mestre

Mário Fernando Petzhold

Engenheiro - Doutor

Orlando Nunes Cossenza

Sociólogo - Doutor

Roberto Coury Pedrosa

Médico - Doutor

Vania Dias de Oliveira

Assistente Social

~~A~~  
tenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda  
Coordenador do CEP

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: “**Interações cardio-respiratórias: efeitos de variações nos padrões ventilatórios sobre a dinâmica da arritmia sinusal respiratória**”

**Informações sobre o projeto:** Você está sendo convidado a participar voluntariamente neste estudo, que tem como objetivo avaliar e modelar as relações entre a respiração e a função cardiovascular. Para que você possa ser esclarecido sobre os testes e decidir sobre sua participação, você está recebendo estas informações.

Durante o teste serão medidos sua respiração, o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) expirado, seu eletrocardiograma e sua pressão arterial por instrumentos seguros e que não lhe causarão dor nem exigirão procedimentos invasivos. O eletrocardiograma será obtido através de eletrodos fixados em sua pele; a respiração será medida através de uma máscara facial adaptada a sua cabeça, ou por uma fita elástica que envolverá suavemente seu tórax; o CO<sub>2</sub> será medido por um instrumento conectado na saída da máscara facial; e a pressão arterial será medida através de um dispositivo que envolverá um ou dois dedos de suas mãos. Durante o teste, você ficará sentado ou deitado confortavelmente, conforme instruções do pesquisador, e em repouso.

Algumas entre as seguintes situações ocorrerão: você ficará respirando espontânea e tranquilamente; você será instruído verbal ou visualmente a controlar seu ritmo respiratório com padrões uniformes; você irá ler em silêncio ou em voz alta um texto simples; você irá falar livremente; você irá imaginar que está falando; você fará mentalmente (“de cabeça”) operações matemáticas simples; você fará operações matemáticas, escrevendo e/ou falando o resultado. Caso você seja instruído a falar, um pequeno microfone embutido registrará os trechos em que você o fizer. As durações das tarefas serão orientadas pelo pesquisador que o acompanhará. Se você cometer algum erro em alguma delas, será calmamente instruído pelo pesquisador a refazê-la ou ignorar o erro.

**Riscos do teste:** Não há, para sua saúde, riscos graves conhecidos provenientes desses testes. Pode ocorrer vermelhidão ou alergia nas áreas de contato com os equipamentos (máscara e eletrodos de ECG), que tende a desaparecer rapidamente. Você poderá ter alguma dificuldade para seguir os padrões respiratórios orientados, mas isto não acarretará prejuízo ao teste; o pesquisador orientará para que sua participação seja a melhor possível. Você poderá ter alguma dificuldade em realizar as cotas aritméticas, mas isto não causará prejuízo ao teste; se você errar, apenas pode ser solicitado a repeti-las. Você pode sentir leve ansiedade ou tensão, por exemplo por respirar através da máscara e caso se torne um grande incômodo você poderá interromper o teste. Você estará todo o tempo acompanhado e apoiado pelo pesquisador. Se forem observadas alterações importantes de suas condições fisiológicas, o teste será interrompido pelo pesquisador.

Os **Benefícios do teste:** Essa pesquisa busca enriquecer o conhecimento acerca da fisiologia humana. Particularmente, pretende-se estudar as relações entre os ritmos cardíaco e respiratório e o controle fisiológico da pressão arterial nas situações específicas a serem testadas.

Os benefícios potenciais desta pesquisa são esperados após a conclusão das análises dos dados e a prazos mais longos, por exemplo permitindo futuramente propor modalidades mais eficientes de ventilação artificial e também compreender melhor as

respostas fisiológicas a tarefas parecidas com as que estão sendo estudadas, assim como a condições de estresse; portanto, não há benefícios diretos e imediatos para o participante além da possibilidade de discutir as hipóteses e métodos com os pesquisadores, após a realização dos testes.

**Garantias:** Garantimos que você tem o direito a retirar-se do teste a qualquer momento, antes ou durante sua realização, sem justificativas, sem que isso seja considerado um problema para você ou para os pesquisadores, e sem nenhum ônus de qualquer tipo. Você poderá fazer perguntas a qualquer momento. Os resultados desta pesquisa, quando divulgados, não mencionarão a identidade dos voluntários. A confidencialidade de seus dados será assegurada pelos pesquisadores dessa forma. Você não terá despesas pela sua participação neste estudo; todas as despesas estarão cobertas pelo orçamento desta pesquisa.

**Divulgação:** A divulgação dos resultados pode ocorrer em artigos científicos ou de caráter jornalístico, aulas, palestras, dissertações acadêmicas, vídeos ou outras formas audiovisuais de comunicação, em âmbito local, regional, nacional ou internacional, tendo como autores os pesquisadores responsáveis e outros por eles indicados.

**CONSENTIMENTO:** Acredito ter sido suficientemente informado sobre o estudo acima citado, tendo lido as informações ou tendo alguém as lido para mim. Discuti com o Prof. Dr. Frederico Jandre, com o Prof. Fr. Antonio Giannella Neto ou com outro pesquisador envolvido nesta pesquisa por eles indicado sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas ou remunerações para mim, e que gozo de boa saúde no momento em que participo deste estudo. Entendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento antes ou durante os testes, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício ou direito que eu possa ter adquirido. Entendo também que estou cedendo voluntária e gratuitamente os dados provenientes deste estudo, que poderão ser explorados, analisados e divulgados pelos pesquisadores e colaboradores por eles indicados.

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

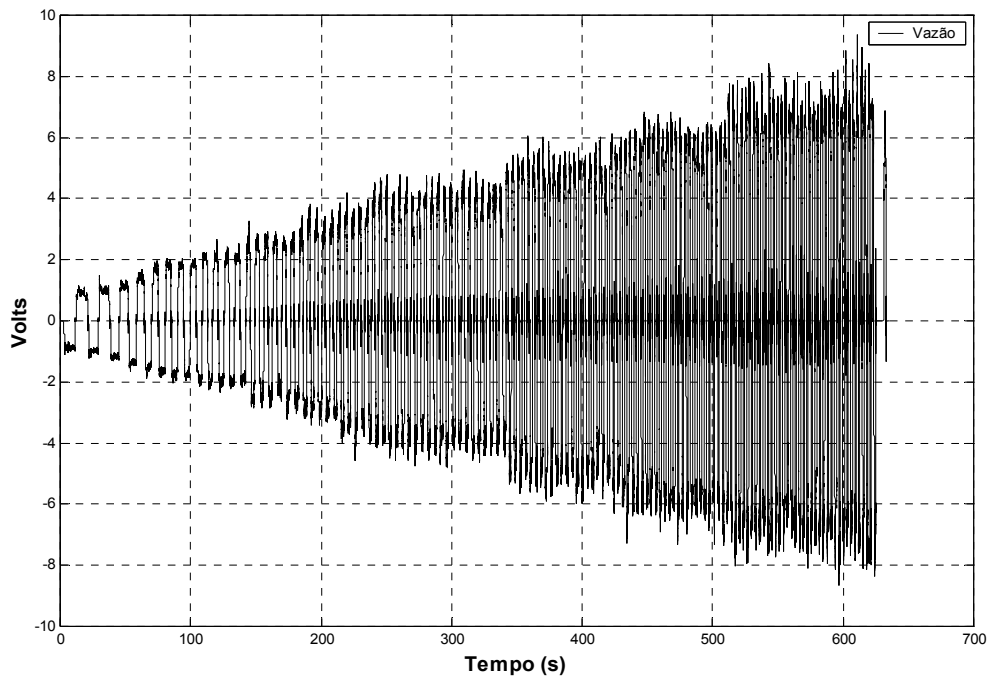
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Os pesquisadores responsáveis, professores Antonio Giannella Neto e Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, estão à sua disposição durante o estudo para esclarecimentos, no Centro de Tecnologia, Bloco H, sala H-338, ou pelos telefones 2562-8616 ou 2562-8575.

## ANEXO C

### DETALHES SOBRE A CALIBRAÇÃO DA VAZÃO

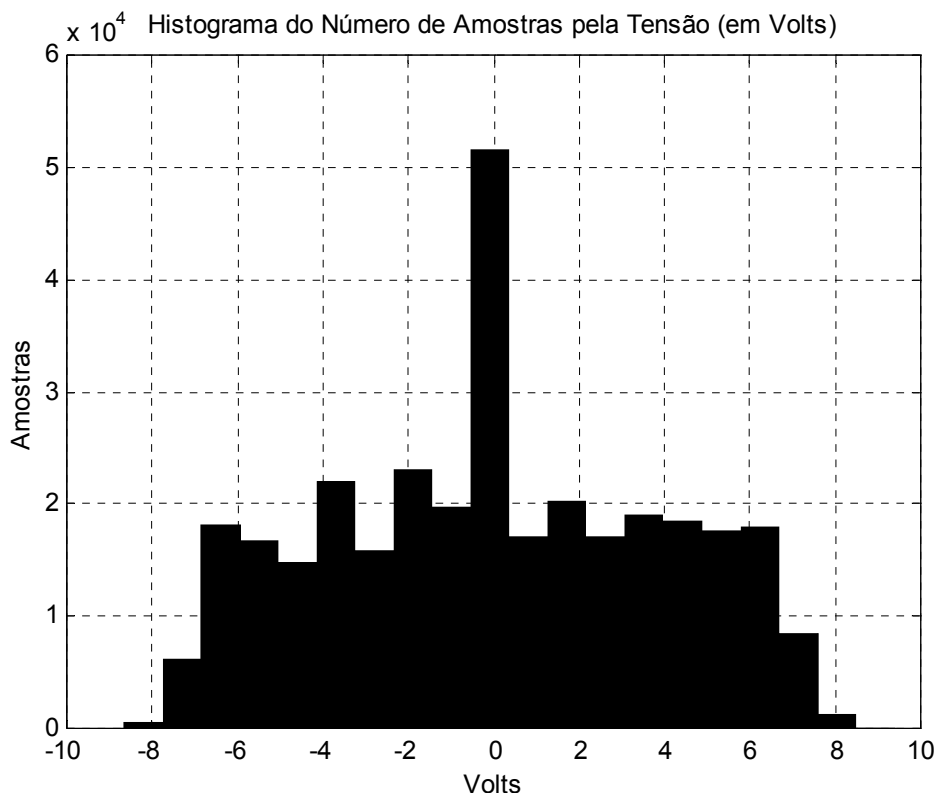
O sinal de vazão não poderia apresentar características de saturação, isto é, não poderia exceder o *range* imposto pela placa de conversão A/D em  $\pm 10$  Volts (Figura C.1).



**Figura C.1** – Sinal de vazão para a calibração (expresso em Volts), não saturado.

Deveria, também, ter uma distribuição de amostras aproximadamente uniforme para cada faixa de tensão (Figura C.2), a título de minimização de um possível viés de estimação dos coeficientes do polinômio.

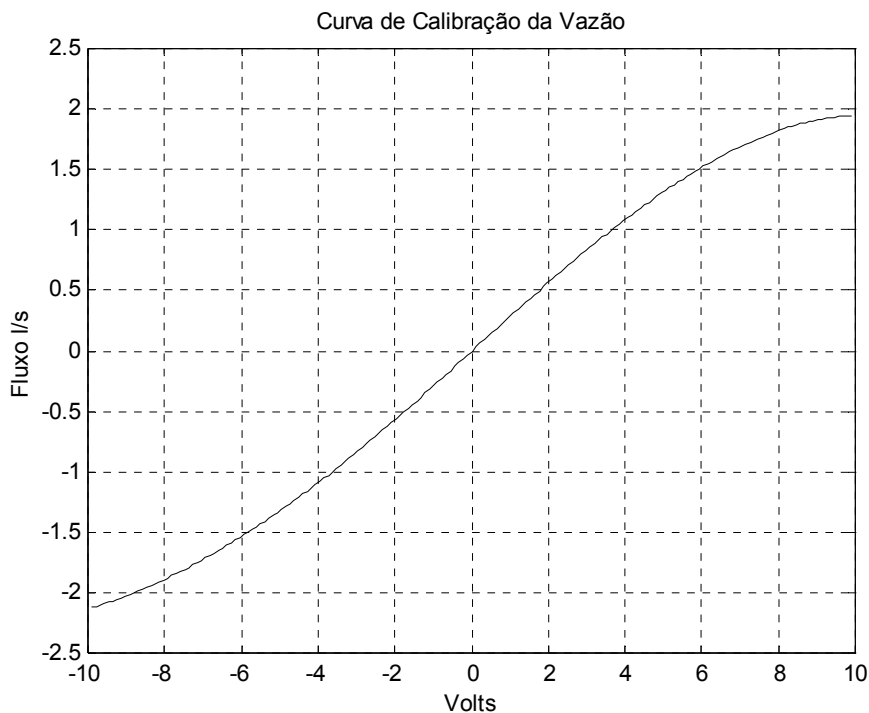
A escolha da ordem  $n$  do polinômio foi empírica, fundamentada no comportamento das curvas e do erro percentual (E%) entre o volume estimado e o  $V_s$ .



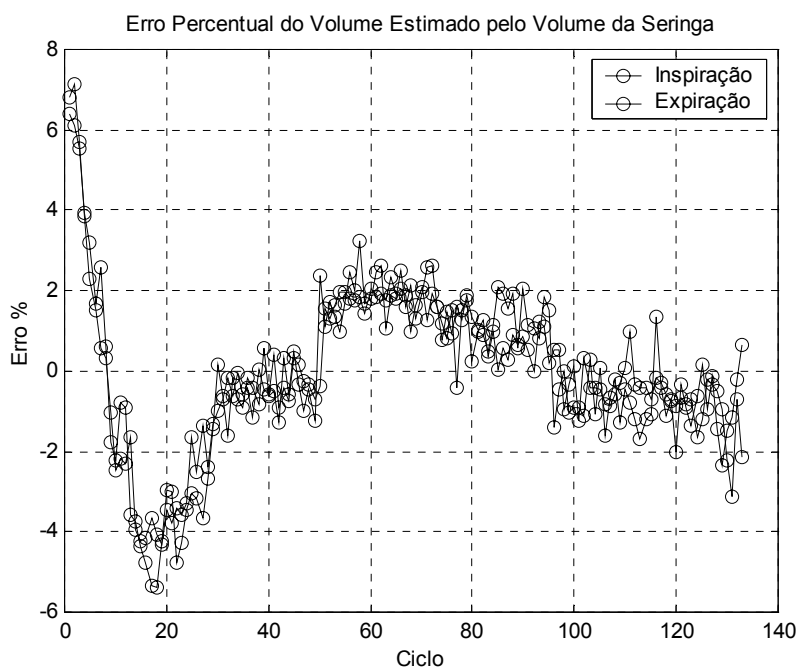
**Figura C.2** – Histograma com a distribuição das amostras em função da tensão. Buscou-se uma distribuição uniforme, isto é com a quantidade de amostras semelhantes para cada faixa de tensão aplicada.

Dentre os aspectos usados para escolher o  $n$ , podem ser citados como indesejáveis: mudanças bruscas da curvatura, seja na porção central (fluxo próximo a zero), seja nas extremidades da curva (Figura C.3), um erro percentual (E%) médio do volume corrente acima de  $\pm 5\%$  e grandes discrepâncias entre os E% da inspiração e expiração (Figura C.4).





**Figura C.3** – Curva polinômial de terceira ordem para a calibração da vazão. Esta curva não apresenta descontinuidade na porção central e as inflexões nas extremidades são baixas em comparação com os polinômios de ordem superior.



**Figura C.4** – Erros percentuais (%E) do volume corrente, usando-se o polinômio de terceira ordem. O E% médio foi abaixo de 5% e as diferenças dos E% entre inspiração e expiração foram mínimas.

## ANEXO D

### DETALHES SOBRE O CÁLCULO DO $VC_{FR}$

O cálculo é inspirado numa equação compartimental da ventilação ( $\dot{V}_E$ ), que considera a participação de um compartimento que não participa das trocas gasosas, conhecido por espaço morto fisiológico ( $V_D$ ):

$$\dot{V}_E = \dot{V}_A + \dot{V}_D \quad (\text{D.1})$$

onde  $\dot{V}_E$  é a ventilação minuto,  $\dot{V}_A$  é a ventilação alveolar e  $\dot{V}_D$  é a ventilação do espaço morto fisiológico ou total. Estendendo-se a equação D.1, temos:

$$VC \cdot FR = \dot{V}_A + V_D \cdot FR \quad (\text{D.2})$$

O volume do espaço morto alveolar ( $V_{Dalv}$ ) foi negligenciado do cálculo, porque o mesmo é considerado muito reduzido em indivíduos saudáveis. Todavia, o espaço morto instrumental ( $V_{Dinstr}$ ) foi incluído por contribuir com 23 mL no espaço morto total. O volume corrente alvo ( $VC_{FR}$ ) foi calculado a partir da substituição das variáveis FR e  $\dot{V}_A$ , na equação D.2, pela  $FR_f$  (6. 12 e 20 ipm) e  $\dot{V}_A$  espontânea, respectivamente. Logo, a equação final utilizada foi:

$$VC_{FR} = \frac{\dot{V}_A}{FR_f} + (V_{Danat} + V_{Dinstr}) \quad (\text{D.3})$$

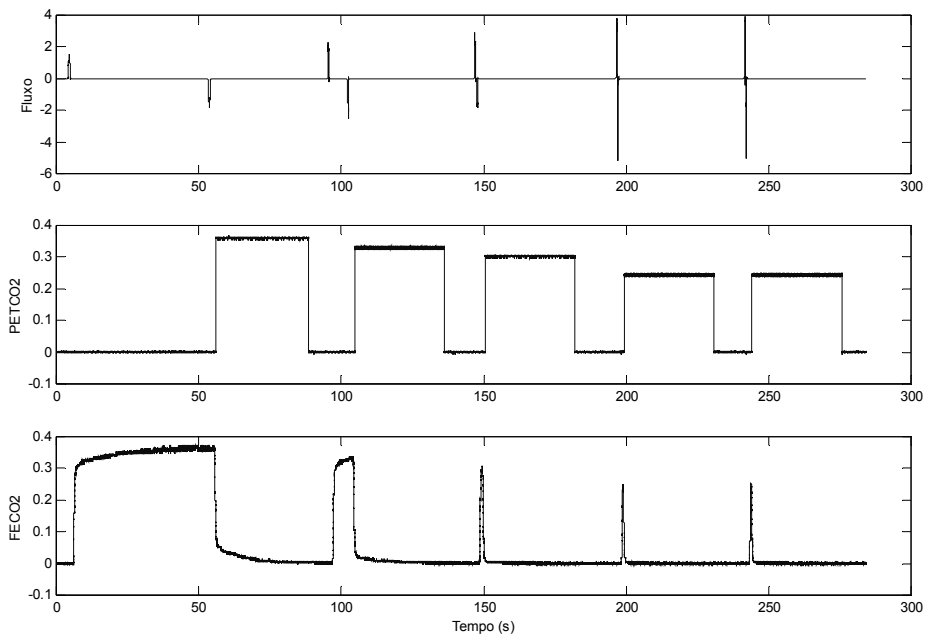
onde  $V_{Danat}$  é o volume do espaço morto anatômico e  $V_{Dinstr}$  é o volume do espaço morto instrumental. O  $V_{Danat}$  foi estimado através de uma equação utilizada em ambientes clínicos (ATS, 1995):

$$V_{Danat}(\text{L}) = 0,022 \cdot \text{peso}(\text{kg}) \quad (\text{D.4})$$

## ANEXO E

### DEPENDÊNCIA DAS MEDIDAS DE PETCO<sub>2</sub> E DA FECO<sub>2</sub> COM O TEMPO EXPIRATÓRIO

Foi constatado uma dependência das medidas de PETCO<sub>2</sub> e FECO<sub>2</sub> com o tempo. Um experimento foi realizado para demonstrar esta dependência. Foram ofertadas ao capnógrafo, misturas gasosas de mesma concentração de CO<sub>2</sub>. O tempo de coleta foi reduzido progressivamente para evidenciar a dependência. A Figura E.1 mostra a dependente redução da PETCO<sub>2</sub> e fração expirada de CO<sub>2</sub> (FECO<sub>2</sub>) em resposta a redução do tempo de coleta.



**Figura E.1** – Experimento para demonstrar a dependência da PETCO<sub>2</sub> e FECO<sub>2</sub> com o tempo. No painel superior, as distâncias entre os picos positivo e negativo da vazão indicam o tempo de coleta decrescendo progressivamente. No painel central, a PETCO<sub>2</sub> e no painel inferior a FECO<sub>2</sub> reduzem-se, progressivamente, com o tempo de coleta.

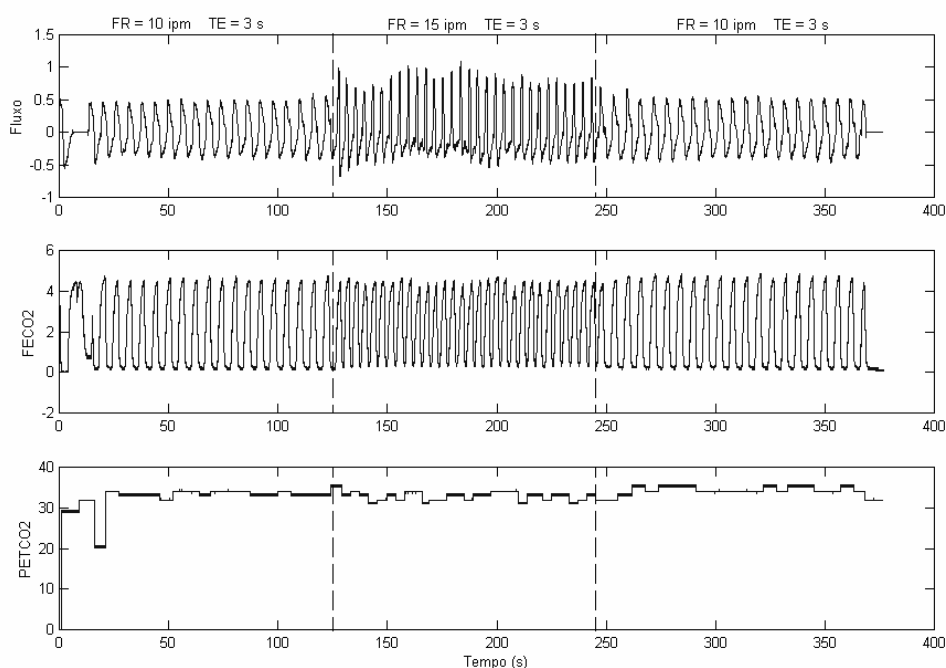
## ANEXO F

### EXPERIMENTO PARA A VALIDAÇÃO DO CÁLCULO DO $VC_{FR}$

Tendo sido coletado um sinal espontâneo, os parâmetros ventilatórios de um voluntário, que pesava 74 kg, foram obtidos:  $\dot{V}_A$  ( $= 6,40 \pm 0,64 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e  $PETCO_2$  ( $= 36,6 \pm 0,7 \text{ mmHg}$ ). O voluntário seguiu as  $FR_f$  de 10 e 15 ipm, com os  $VC_{FR}$  calculados visando manter a normocapnia.

Os tempos expiratórios ( $T_E$ ) foram mantidos iguais para ambos os padrões ventilatórios, mudando-se apenas os tempos inspiratórios ( $T_I$ ). Esta rigidez de  $T_E$  objetivou diminuir a dependência do tempo de resposta do capnógrafo sobre a  $PETCO_2$ , esperando com isso destacar o efeito da adequação dos  $VC_{FR}$  calculados sobre a capnometria.

A Figura F.1 evidencia que a rigidez de  $T_E$  “corrigiu”, em parte, o problema da redução da  $PETCO_2$  com o aumento da  $FR_f$ .



**Figura F.1** – Teste de validação do protocolo de ventilação educada. A linha tracejada divide os padrões ventilatórios aplicados ao voluntário. O primeiro e o último padrão foram de 10 ipm, sendo o intermediário de 15 ipm, todos com um  $T_E$  de 3 s. Painéis: Superior = Fluxo ( $\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ), Central =  $FEV_{0.2}$  (%  $\text{CO}_2$ ) e Inferior =  $PETCO_2$  (mmHg).

Os valores da  $\dot{V}_A$  mostram uma pequena discrepância ao valor de repouso (tabela F.1). A PETCO<sub>2</sub> mostrou-se estável, porém ainda com uma importante discrepância ao valor de repouso.

**Tabela F.1** - Análise da ventilação educada (10 e 15 ipm com TE de 3 s):

Variável \ Padrões	10 ipm	15 ipm	10 ipm
VC <sub>FR</sub> (L)	0,802	0,589	0,802
VC (L)	0,810 ± 0,034	0,685 ± 0,057	0,825 ± 0,027
FR (ipm)	9,973 ± 0,201	15,019 ± 0,752	10,016 ± 0,227
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,4 ± 0,6	32,7 ± 0,7	34,6 ± 0,5
$\dot{V}_A$ (L · min <sup>-1</sup> )	6,22 ± 0,39	7,48 ± 0,92	6,40 ± 0,28

Neste sentido, o cálculo proposto foi considerado válido para a manutenção da  $\dot{V}_A$  em torno do valor médio espontâneo. As PETCO<sub>2</sub> encontradas foram ligeiramente discrepantes em relação ao valor espontâneo, contudo mostraram ser estáveis pela pouca variação entre os padrões ventilatórios.

Uma possível explicação para a diferença entre os valores espontâneo e do teste seja uma “pobre” estimativa do VD<sub>anat</sub>. Se a mesma tiver sido superestimada, o voluntário pode ter hiperventilado e, com isso, seus valores de PETCO<sub>2</sub> seriam menores do que o espontâneo.

## ANEXO G

### PARÂMETROS VENTILATÓRIOS MÉDIOS

**Tabela G.1** – VC<sub>m</sub> (em L) obtidos nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		0,396	0,818	0,799	0,483	0,507	0,337	0,384
2		1,074	1,324	1,342	0,751	0,725	0,515	0,556
3		0,623	1,121	1,173	0,631	0,646	0,492	0,504
4		0,424	1,045	0,974	0,611	0,602	0,449	0,539
5		0,559	1,060	1,110	0,577	0,631	0,392	0,491
6		0,637	1,211	1,272	0,707	0,792	0,524	0,586
7		0,587	0,999	1,057	0,635	0,653	0,487	0,491
8		0,649	1,012	1,072	0,598	0,698	0,450	0,540
9		0,408	1,070	1,069	0,577	0,616	0,409	0,460
10		0,570	0,974	1,017	0,614	0,624	0,458	0,459
11		0,518	1,006	1,026	0,596	0,603	0,440	0,443
12		0,434	0,976	0,992	0,482	0,600	0,456	0,466
13		0,796	1,225	1,258	0,730	0,771	0,528	0,539
14		0,649	1,119	1,150	0,686	0,678	0,493	0,499
15		0,606	0,802	0,846	0,482	0,505	0,362	0,392
16		0,679	1,341	1,421	0,795	0,811	0,579	0,393
17		0,871	1,400	1,357	0,801	0,844	0,618	0,619
18		0,584	1,065	1,147	0,688	0,757	0,517	0,599
<b>Mínimo</b>		0,396	0,802	0,799	0,482	0,505	0,337	0,384
<b>Q1</b>		0,528	1,001	1,019	0,582	0,606	0,443	0,459
<b>Mediana (Q2)</b>		0,596	1,063	1,091	0,623	0,650	0,473	0,495
<b>Q3</b>		0,649	1,188	1,237	0,702	0,749	0,516	0,540
<b>Máximo</b>		1,074	1,400	1,421	0,801	0,844	0,618	0,619

**Tabela G.2** – FR<sub>m</sub> (em ipm) obtidos nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		16,122	6,006	6,003	12,007	12,022	20,022	20,021
2		7,735	5,998	5,998	11,998	12,027	20,020	20,030
3		13,527	6,005	6,010	12,268	12,040	19,797	20,000
4		18,705	5,990	6,000	12,016	12,017	20,068	20,043
5		13,814	5,988	5,986	11,989	12,025	20,026	20,019
6		11,382	6,006	6,206	11,991	12,022	20,038	20,020
7		13,351	6,003	6,007	12,011	12,029	20,051	20,025
8		10,374	6,003	6,025	12,013	12,047	20,015	20,031
9		20,402	6,028	6,019	12,016	12,047	20,049	20,032
10		13,250	6,034	6,008	12,021	12,035	19,813	20,024
11		14,377	6,014	6,011	11,982	12,017	20,042	20,023
12		17,621	6,015	6,019	12,023	12,015	20,028	20,033
13		10,915	6,006	6,012	12,012	12,047	20,032	20,032
14		12,943	6,002	6,002	12,003	12,038	20,026	20,019
15		8,129	6,008	5,999	11,995	12,029	20,029	20,041
16		12,435	6,002	6,005	12,010	12,029	20,028	20,052
17		9,763	5,993	6,011	12,000	12,026	19,993	20,041
18		13,958	5,999	6,008	12,017	12,022	20,037	20,008
<b>Mínimo</b>		7,735	5,988	5,986	11,982	12,015	19,797	20,000
<b>Q1</b>		11,031	6,000	6,002	11,998	12,022	20,021	20,020
<b>Mediana (Q2)</b>		13,301	6,004	6,008	12,010	12,028	20,028	20,028
<b>Q3</b>		14,272	6,008	6,012	12,016	12,037	20,038	20,033
<b>Máximo</b>		20,402	6,034	6,206	12,268	12,047	20,068	20,052

**Tabela G.3** – T<sub>I</sub>:T<sub>E</sub> médias obtidos nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		0,697	0,901	0,611	0,883	0,583	0,852	0,727
2		0,780	0,854	0,641	0,915	0,714	0,986	0,741
3		0,762	0,924	0,751	0,850	0,591	0,903	0,740
4		0,712	0,896	0,484	1,099	0,652	0,980	0,931
5		0,720	0,948	0,640	0,858	0,719	0,823	0,667
6		0,734	0,946	0,737	1,044	0,806	1,085	0,847
7		0,851	0,927	0,649	0,944	0,611	0,871	0,550
8		0,569	0,984	0,589	0,864	0,705	0,945	0,805
9		0,858	1,218	0,685	1,077	0,752	0,984	0,806
10		0,685	0,984	0,559	0,891	0,562	0,795	0,604
11		0,761	0,981	0,559	0,957	0,618	0,898	0,566
12		0,755	0,867	0,629	0,884	0,640	0,916	0,697
13		0,764	0,937	0,514	0,917	0,548	0,899	0,595
14		0,703	0,944	0,506	0,883	0,604	0,867	0,678
15		0,674	0,958	0,536	0,899	0,567	0,890	0,633
16		0,592	0,832	0,557	0,767	0,574	0,736	0,610
17		0,850	0,926	0,573	1,170	0,636	0,909	0,746
18		0,755	0,939	0,586	0,945	0,612	1,021	0,701
<b>Mínimo</b>		0,569	0,832	0,484	0,767	0,548	0,736	0,550
<b>Q1</b>		0,699	0,907	0,557	0,883	0,585	0,868	0,615
<b>Mediana (Q2)</b>		0,744	0,938	0,587	0,907	0,615	0,901	0,699
<b>Q3</b>		0,763	0,955	0,641	0,954	0,691	0,971	0,745
<b>Máximo</b>		0,858	1,218	0,751	1,170	0,806	1,085	0,931



**Tabela G.4** –  $\dot{V}_A$  médias (em  $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) obtidos nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:1)	(1:2)	(1:1)
1		4,07	4,05	3,94	4,08	4,37	3,89	4,82
2		7,40	7,24	7,34	7,60	7,30	7,94	8,77
3		6,65	5,94	6,26	6,13	6,19	7,15	7,45
4		4,89	5,29	4,87	5,38	5,28	5,75	7,54
5		5,97	5,59	5,88	5,39	6,06	5,32	7,29
6		5,90	6,56	7,16	7,06	8,10	8,12	9,36
7		4,91	4,68	5,04	5,00	5,23	5,38	5,46
8		5,16	5,16	5,54	5,35	6,57	5,95	7,76
9		5,78	5,70	5,68	5,43	5,91	5,69	6,71
10		5,60	4,99	5,22	5,61	5,73	6,15	6,24
11		5,18	5,10	5,22	5,25	5,35	5,67	5,73
12		5,09	5,00	5,10	4,05	5,46	6,23	6,43
13		6,65	6,23	6,44	6,52	7,03	6,84	7,05
14		6,42	5,80	5,98	6,39	6,32	6,81	6,93
15		3,80	3,99	4,24	4,11	4,40	4,47	5,07
16		6,66	7,19	7,67	7,82	8,03	8,73	5,00
17		7,00	7,47	7,23	7,76	8,30	9,28	9,33
18		5,59	5,29	5,79	6,05	6,89	6,68	8,31
<b>Mínimo</b>		3,80	3,99	3,94	4,05	4,37	3,89	4,82
<b>Q1</b>		5,10	5,03	5,13	5,28	5,38	5,68	5,86
<b>Mediana (Q2)</b>		5,69	5,44	5,74	5,52	6,13	6,19	6,99
<b>Q3</b>		6,59	6,16	6,39	6,49	7,00	7,07	7,71
<b>Máximo</b>		7,40	7,47	7,67	7,82	8,30	9,28	9,36

**Tabela G.5** –  $VC_{FR}$  (em L) calculados para cada voluntário em cada padrão ventilatório educado (pareado pela  $FR_f$ ).

Voluntários	Padrão	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		0,86	0,86	0,51	0,51	0,37	0,37
2		1,45	1,45	0,79	0,79	0,53	0,53
3		1,23	1,23	0,69	0,69	0,47	0,47
4		0,97	0,97	0,58	0,58	0,42	0,42
5		1,16	1,16	0,65	0,65	0,45	0,45
6		1,21	1,21	0,67	0,67	0,46	0,46
7		1,07	1,07	0,65	0,65	0,49	0,49
8		1,08	1,08	0,63	0,63	0,44	0,44
9		1,10	1,10	0,62	0,62	0,43	0,43
10		1,11	1,11	0,64	0,64	0,49	0,49
11		1,05	1,05	0,61	0,61	0,44	0,44
12		1,00	1,00	0,58	0,58	0,41	0,41
13		1,31	1,31	0,76	0,76	0,54	0,54
14		1,23	1,23	0,70	0,70	0,49	0,49
15		0,85	0,85	0,50	0,50	0,36	0,36
16		1,30	1,30	0,73	0,73	0,50	0,50
17		1,39	1,39	0,78	0,78	0,54	0,54
18		1,08	1,08	0,67	0,67	0,50	0,50

**Tabela G.6** – PETCO<sub>2</sub> médias da situação **controle** (em mmHg) obtidos nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		26,2	23,8	26,1	24,5	25,1	25,8	25,7
2		28,8	26,9	27,0	27,1	27,9	26,8	25,2
3		28,4	29,3	28,7	29,6	29,1	28,8	26,5
4		24,4	28,0	31,2	30,4	28,5	25,7	26,3
5		29,3	26,7	24,8	28,0	27,9	31,2	25,9
6		27,1	21,6	21,7	21,9	24,0	21,2	21,9
7		35,2	35,9	32,7	31,8	33,0	33,2	33,4
8		32,3	26,4	28,6	30,0	29,1	26,4	24,2
9		23,5	25,5	25,3	27,3	25,5	28,1	23,3
10		23,5	29,1	28,5	27,7	25,5	26,7	26,6
11		29,9	29,8	29,8	29,8	30,5	29,0	29,8
12		29,0	31,2	32,0	31,6	31,9	30,5	30,8
13		34,9	32,0	31,5	33,6	32,5	32,9	33,4
14		32,6	29,6	30,7	31,0	31,0	30,1	28,6
15		35,6	28,7	28,2	28,6	29,6	28,0	27,8
16		31,6	27,7	23,6	23,6	27,3	23,3	29,3
17		31,7	27,5	25,5	26,4	24,4	23,8	27,9
18		31,3	25,4	24,1	25,9	24,4	24,0	23,2
<b>Mínimo</b>		23,5	21,6	21,7	21,9	24,0	21,2	21,9
<b>Q1</b>		27,4	26,5	25,4	26,6	25,5	25,7	25,3
<b>Mediana (Q2)</b>		29,6	27,9	28,4	28,3	28,2	27,4	26,5
<b>Q3</b>		32,2	29,5	30,5	30,3	30,2	29,8	29,2
<b>Máximo</b>		35,6	35,9	32,7	33,6	33,0	33,2	33,4

**Tabela G.7** – Erros percentuais (%) no  $VC_m$  em relação ao  $VC_{FR}$  nos padrões ventilatórios.

Voluntários	Padrões	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		-4,9128	-7,0710	-5,3636	-0,6410	-8,8690	3,7669
2		-8,6761	-7,4569	-4,9223	-8,2141	-2,9228	4,8823
3		-8,9018	-4,6670	-8,5483	-6,4249	4,7181	7,1726
4		7,7468	0,4410	5,2846	3,7967	6,9940	28,3096
5		-8,6149	-4,3460	-11,3144	-2,9844	-12,8865	9,0676
6		0,0586	5,1388	5,5609	18,2465	13,9675	27,4765
7		-6,6452	-1,1899	-2,3695	0,5112	-0,6090	0,2216
8		-6,3138	-0,7117	-5,1629	10,7285	2,2162	22,7130
9		-2,7466	-2,7932	-6,9561	-0,7301	-4,9368	6,8837
10		-12,2718	-8,3798	-4,0061	-2,5790	-6,5186	-6,2610
11		-4,1986	-2,2576	-2,3512	-1,2036	0,0390	0,7573
12		-2,3744	-0,8074	-16,8634	3,3541	11,2645	13,6942
13		-6,4878	-3,9646	-3,9847	1,4306	-2,1513	-0,1607
14		-9,0462	-6,4762	-2,0251	-3,0932	0,6524	1,8805
15		-5,5991	-0,5338	-3,6607	0,8942	0,5854	8,8678
16		3,1489	9,3225	8,8389	11,0616	15,8493	-21,4483
17		0,7207	-2,3483	2,6352	8,2291	14,4924	14,6882
18		-1,4102	6,1949	2,6171	12,9955	3,3721	19,8140
<b>Mínimo</b>		-12,2718	-8,3798	-16,8634	-8,2141	-12,8865	-21,4483
<b>Q1</b>		-8,1224	-4,5867	-5,3134	-2,2351	-2,7299	1,0381
<b>Mediana (Q2)</b>		-5,5991	-2,2576	-3,6607	0,8941	0,6523	7,1726
<b>Q3</b>		-1,6512	-0,5782	1,4565	7,1210	6,4250	14,4397
<b>Máximo</b>		7,7468	9,3225	8,8389	18,2465	15,8493	28,3096

**Tabela G.8** – Erros percentuais (%) na  $FR_m$  em relação ao  $FR_f$  nos padrões ventilatórios.

Voluntários	Padrões	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
		(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		0,0962	0,0473	0,0572	0,1806	0,1107	0,1070
2		-0,0366	-0,0311	-0,0195	0,2287	0,1002	0,1519
3		0,0876	0,1652	2,2309	0,3296	-1,0140	0,0000
4		-0,1635	0,0036	0,1341	0,1401	0,3391	0,2157
5		-0,1957	-0,2383	-0,0961	0,2050	0,1277	0,0950
6		0,1021	3,4408	-0,0781	0,1840	0,1914	0,0988
7		0,0463	0,1130	0,0920	0,2444	0,2539	0,1234
8		0,0413	0,4199	0,1038	0,3892	0,0756	0,1550
9		0,4688	0,3084	0,1355	0,3922	0,2446	0,1585
10		0,5733	0,1355	0,1719	0,2920	-0,9355	0,1215
11		0,2291	0,1889	-0,1468	0,1394	0,2117	0,1170
12		0,2426	0,3215	0,1927	0,1268	0,1416	0,1637
13		0,1065	0,1912	0,1006	0,3915	0,1616	0,1589
14		0,0384	0,0250	0,0256	0,3163	0,1317	0,0923
15		0,1391	-0,0210	-0,0405	0,2433	0,1429	0,2069
16		0,0342	0,0753	0,0796	0,2419	0,1413	0,2583
17		-0,1141	0,1841	0,0007	0,2185	-0,0347	0,2052
18		-0,0165	0,1268	0,1413	0,1805	0,1838	0,0421
<b>Mínimo</b>		-0,1957	-0,2383	-0,1468	0,1268	-1,0140	0,0000
<b>Q1</b>		-0,0038	0,0305	-0,0144	0,1814	0,1028	0,1008
<b>Mediana (Q2)</b>		0,0463	0,1354	0,0919	0,2419	0,1416	0,1519
<b>Q3</b>		0,1309	0,1906	0,1351	0,3102	0,1894	0,1625
<b>Máximo</b>		0,5733	3,4408	2,2309	0,3922	0,3391	0,2583

## ANEXO H

### PARÂMETROS MÉDIOS DA ASR

**Tabela H.1** –  $A_{ASR}$  (em ms) obtidas dos padrões médios da ASR nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		103	208	221	89	110	58	59
2		233	282	243	116	168	64	69
3		110	233	243	138	89	69	74
4		167	207	264	163	101	98	69
5		203	246	303	165	168	72	84
6		257	414	445	231	190	124	161
7		136	349	423	137	245	126	120
8		184	147	195	70	88	28	36
<b>9</b>		<b>21</b>	45	71	37	36	12	7
10		296	428	399	334	388	144	181
11		140	235	278	124	143	71	71
12		175	364	385	90	207	138	174
13		137	311	386	89	99	28	28
14		159	291	319	167	162	86	85
15		296	480	461	117	130	53	80
16		205	358	395	261	213	95	56
<b>17</b>		<b>516</b>	355	477	146	216	61	64
<b>18</b>		<b>66</b>	57	54	12	29	27	18
<b>Mínimo</b>		21	45	54	12	29	12	7
<b>Q1</b>		136	214	243	89	99	55	56
<b>Mediana (Q2)</b>		171	287	311	130	152	70	70
<b>Q3</b>		226	357	398	165	202	97	84
<b>Máximo</b>		516	480	477	334	388	144	181

Em negrito estão os voluntários excluídos na primeira etapa de seleção, por apresentarem valores de  $A_{ASR}$  espontânea abaixo de 100 ms ou acima de 500 ms.

**Tabela H.2** –  $F_{ASR}$  (em rad) obtidas dos padrões médios da ASR nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		3,206	1,795	1,923	2,949	2,565	2,565	2,693
2		2,180	1,539	0,898	3,334	3,206	3,462	3,462
3		3,462	2,436	2,565	3,590	3,078	3,847	3,719
4		3,334	2,180	1,411	3,462	3,078	3,590	3,847
5		3,206	1,923	2,308	3,206	3,078	2,693	2,949
6		2,949	2,949	2,693	3,719	3,334	4,103	3,719
7		3,975	2,565	2,436	3,719	3,462	3,590	3,334
8		2,949	2,180	2,436	4,103	3,462	4,232	3,847
<b>9</b>		4,232	2,180	2,308	3,719	3,462	2,693	3,847
10		3,334	2,052	2,180	3,590	3,078	3,847	3,847
11		3,206	2,308	2,180	3,206	2,949	3,334	3,334
12		3,719	2,308	2,565	2,949	3,078	3,975	3,590
13		3,334	2,693	2,180	3,462	2,949	3,590	3,206
14		3,462	2,693	2,180	3,590	3,334	4,232	4,103
15		2,436	1,795	1,026	3,334	2,821	2,821	2,821
16		2,949	1,795	1,795	3,334	3,078	4,232	4,744
<b>17</b>		2,949	0,898	0,641	2,821	2,693	2,949	2,180
<b>18</b>		3,334	0,513	2,052	3,206	2,821	3,334	3,462
<b>Mínimo</b>		2,180	0,513	0,641	2,821	2,565	2,565	2,180
<b>Q1</b>		2,949	1,795	1,827	3,206	2,949	3,045	3,238
<b>Mediana (Q2)</b>		3,270	2,180	2,180	3,398	3,078	3,590	3,526
<b>Q3</b>		3,430	2,404	2,404	3,590	3,302	3,943	3,847
<b>Máximo</b>		4,232	2,949	2,693	4,103	3,462	4,232	4,744

Em negrito estão os voluntários excluídos na primeira etapa de seleção, por apresentarem valores de  $A_{ASR}$  espontânea abaixo de 100 ms ou acima de 500 ms. Os voluntários 17 e 18 apresentaram valores de  $F_{ASR}$  iguais a  $2\pi$  em alguns padrões educados.

**Tabela H.3** –  $IRR_{\min}$  (em ms) obtidas dos padrões médios da ASR nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		780	687	652	743	705	753	761
2		617	621	629	666	644	707	670
3		737	654	671	768	761	740	776
4		763	653	624	663	651	708	656
5		722	689	620	702	681	725	692
6		793	770	713	850	872	880	845
7		894	781	729	898	829	857	827
8		675	630	589	659	653	679	654
9		643	674	697	737	701	708	720
10		762	769	726	797	780	877	856
11		796	735	722	762	785	834	857
12		871	765	755	742	839	867	851
13		741	702	679	766	762	810	792
14		887	817	800	891	852	927	922
15		666	636	634	698	687	724	696
16		803	681	635	778	698	766	888
17		824	747	745	853	806	900	827
18		912	801	810	866	780	815	792
<b>Mínimo</b>		617	621	589	659	644	679	654
<b>Q1</b>		726	659	635	711	690	724	702
<b>Mediana (Q2)</b>		771	695	688	764	761	788	792
<b>Q3</b>		819	768	728	837	801	865	850
<b>Máximo</b>		912	817	810	898	872	927	922



**Tabela H.4** – IRR<sub>m</sub> (em ms) obtidas dos padrões médios da ASR nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		831	795	793	784	757	781	788
2		732	746	727	723	722	730	696
3		792	785	819	831	811	773	811
4		840	741	740	732	708	756	690
5		818	819	801	773	751	758	730
6		952	990	987	959	985	937	920
7		967	978	958	956	933	911	879
8		763	701	684	693	697	692	673
9		652	699	740	756	720	713	724
10		894	1011	956	957	972	939	937
11		871	870	899	825	862	867	891
12		957	968	967	784	962	933	928
13		811	858	863	809	804	824	803
14		975	978	981	981	938	965	959
15		814	819	809	747	744	750	732
16		917	885	845	902	810	807	915
17		1102	922	958	912	905	922	853
18		946	831	834	872	796	824	801
<b>Mínimo</b>		652	699	684	693	697	692	673
<b>Q1</b>		811	788	795	760	746	757	731
<b>Mediana (Q2)</b>		856	845	839	817	807	815	807
<b>Q3</b>		951	957	958	910	926	919	909
<b>Máximo</b>		1102	1011	987	981	985	965	959

**Tabela H.5** –  $IRR_{max}$  (em ms) obtidas dos padrões médios da ASR nos padrões ventilatórios espontâneo e educados.

Voluntários	Padrões	ESP	6 ipm		12 ipm		20 ipm	
			(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)	(1:1)	(1:2)
1		883	895	873	832	815	811	820
2		850	904	872	781	812	771	739
3		847	887	914	906	850	809	850
4		930	860	888	827	752	806	725
5		925	935	923	867	849	797	776
6		1050	1183	1159	1081	1062	1004	1006
7		1030	1129	1153	1035	1074	982	948
8		859	777	784	729	741	707	690
9		663	719	768	774	737	720	727
10		1059	1197	1125	1131	1168	1022	1037
11		936	970	999	886	927	905	928
12		1046	1129	1141	832	1045	1005	1026
13		878	1013	1065	855	860	838	820
14		1046	1108	1119	1057	1014	1013	1006
15		962	1116	1095	815	817	777	776
16		1008	1039	1030	1039	911	861	943
17		1340	1102	1222	999	1023	961	891
18		978	859	864	878	809	842	810
<b>Mínimo</b>		663	719	768	729	737	707	690
<b>Q1</b>		880	889	877	828	813	799	776
<b>Mediana (Q2)</b>		949	991	1015	873	855	840	835
<b>Q3</b>		1042	1114	1124	1026	1021	977	947
<b>Máximo</b>		1340	1197	1222	1131	1168	1022	1037