



**COPPE/UFRJ**

INTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EM  
REPOUSO

Thiago Cardoso Lopes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador(es): Frederico Caetano Jandre de  
Assis Tavares

Rio de Janeiro  
Outubro de 2008

INTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EM  
REPOUSO

Thiago Cardoso Lopes

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA  
(COPPE) 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. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.

---

Prof. Antonio Giannella Neto, D. Sc.

---

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

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

OUTUBRO DE 2008

Lopes, Thiago Cardoso

Interações Cardiorrespiratórias em Indivíduos Saudáveis em Repouso/ Thiago Cardoso Lopes. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2008.

XI, 106 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2008.

Referências Bibliográficas: p. 65-72.

1. Interações Cardiorrespiratórias. 2. Arritmia Sinusal Respiratória. I. Tavares, Frederico Caetano Jandre de Assis. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho a minha família e amigos

## AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente e principalmente a minha família: Pai, Mãe, irmãos (Amanda, Bruno, Camila e Fernanda), André e meus avôs Sylvio e Olair que não estão mais fisicamente presente, mas com certeza em pensamentos. Amo vcs!

Gostaria de lembrar algumas pessoas que tiveram participação direta e indireta nesse trabalho e que foram e são importantes:

Vinícius, grande amigo e irmão dos tempos de colégio, sempre juntos até hoje. O par de Cerdos Willfrido Gomez Flores e Jesus Rolando López Uribe, hermanos escogidos, hermanos de Pedas e fiestas, a usted dijo “avísale a mi contrarios, Hã! Que ni pa lla voy mirar!!”.

À galera das bandas Mandingueiros e Jah Eh (Paulinho, Irmãos Modesto, BJ, Flavito, Jr., PA, André) pela convivência e desenvolvimento musical e pessoal, pela boa energia presente quando nos reunimos e pelo projeto em comum que espero que entendam que o importante é o processo e não a finalidade.

Agradecimentos especiais a Edil que tem importância fundamental em todo esse processo de formação científica. Inicialmente, um grande professor que rapidamente tornou-se um grande amigo (quem sabe uma terceira banda?!)

Ao mais novo casal em Dresden, Nadja Carvalho e Alessandro Beda. A Nadja, agradeço pela amizade desde o início do mestrado, algumas nights e pela grande sinceridade nas palavras (tá me devendo um porre!). Ao Alessandro Beda agradecimentos profissionais pela atenção e pelo esforço empenhado na minha tese de mestrado com certeza me ajudaram muito a dar um foco inicial no trabalho. Deixando o profissional de lado, agradeço a Dr. Beda (hehe) pela amizade, pela atenção e hospitalidade quando fui ao congresso na Itália, agradeço também aos seus pais Giovanni e Rosanna, pela mesma atenção e hospitalidade. Fora isso, agradeço a

amizade estabelecida nesse período em que o Beda esteve aqui no Brasil e com certeza continuará mundo afora. Não poderia deixar de mencionar as cervejinhas tomadas e a companhia nas horas intermináveis de trânsito no 485.

Ao pessoal do Laboratório de Engenharia Pulmonar: Ricardo Gaudio, Fernanda, Ana, Camila, Fabiana, Alexandre, João, Luciano, Alysson, moça da limpeza, a Patrícia goiana (tá me devendo umas cervejas) e Washington que provavelmente vão ter que me aturar por mais algum tempo. Não mais do LEP mas grande amigo, agradeço a Luiz Costa “seu Luiz” pelos momentos de descontração, piadas, piadas e descontração, fora os conselhos também. Agradeço também ao Digníssimo Diniz! Sabrinita por me aguentar e me avisar das pendências acadêmicas.

Ao Professor Antonio Giannella-Neto agradeço pela contribuição valiosa na minha formação acadêmica, convivência, ajudas, confiança, pelos bons momentos na Itália (agradeço a Nani também). Hoje posso dizer que tudo que ouvi de bom do Sr. através do Edil e Alysson, hoje, posso dizer à outras pessoas por conhecimento próprio. Ao professor Frederico Jandre “Fred” gostaria de agradecer as idéias, discussões envolvendo os vários aspectos da tese e pela orientação.

Finalmente, gostaria de agradecer a alguém que está fisicamente longe e talvez esse seja o período (necessário) de maior distância extra-física, porém, mesmo assim é uma pessoa muito importante nesses últimos 2 anos e alguns bons meses. Agradeço, pelos momentos ímpares, pela amizade, carinho, pelo aprendizado adquirido nos momentos bons e principalmente nas brigas (se cuida chatinha!).

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

## INTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EM REPOUSO

Thiago Cardoso Lopes

Outubro/2008

Orientador: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

À arritmia sinusal respiratória vem sendo atribuído o papel fisiológico de aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias pela homogeneização temporal da relação ventilação/perfusão pulmonares a cada ciclo respiratório. O objetivo deste trabalho foi analisar o acoplamento cardiorrespiratório (AC) manifestado como a concentração de batimentos em regiões específicas do ciclo respiratório e a sincronização entre ambos. Foram analisados sinais de ECG e volume respiratório de 40 voluntários (20 idosos e 20 jovens) em repouso. A entropia relativa de Shannon (SH) e a mediana dos intervalos entre a ocorrência dos batimentos pré-inspiratórios e o início da inspiração seguinte ( $RL_{1m}$ ) foram calculadas. Analisaram-se também as distribuições temporais dos batimentos na inspiração e na expiração, e em relação ao volume respiratório, comparando-as com as distribuições calculadas com um modelo de independência (MI). Os resultados indicam que as ocorrências de batimentos na inspiração e a baixos volumes são 1,7% e 17,91% menores, respectivamente, que a medida no MI. No entanto, a ocorrência de batimentos no fim da expiração foi 72,15% maior que no MI. O AC foi encontrado em todos os voluntários, considerando o SH como índice, e para 80% dos voluntários, considerando o  $RL_{1m}$ . Em conclusão, o AC foi consistentemente observado nos voluntários em repouso, com alta concentração de batimentos pré-inspiratórios, mas os achados não parecem justificar a hipótese de redistribuição preferencial de batimentos durante os períodos de maior volume pulmonar.

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

## CARDIORESPIRATORY INTERACTIONS IN HEALTHY RESTING SUBJECTS

Thiago Cardoso Lopes

October/2008

Advisor: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

The improvement of respiratory gas exchange has been attributed as a physiological role of the respiratory sinus arrhythmia (RSA), by matching ventilation/perfusion ratio within each respiratory cycle. The aim of this paper was to analyze the cardiorespiratory coupling (CC) as the concentration of heartbeats (HB) in specific regions of the respiratory cycle, as well as the synchronization between HB and respiratory cycles. The ECG and respiratory volume were monitored in 40 healthy resting volunteers (20 young and 20 elderly). The relative Shannon entropy (SH) and the median of the intervals between pre-inspiratory HB and the beginning of the next inspiration ( $RI_{1m}$ ) were calculated. Additionally, the distributions of HB in inspiration and expiration, as well as the HB distribution as a function of respiratory volume were analyzed and compared with the distribution calculated with a model of independency (MI). The results suggest that the occurrences of HB during inspiration and at low volumes were 1.7% and 17.9% lower, respectively, than that in the MI. However, the occurrences of HB at end-expiration was 72.15% higher than in the MI. The CC was present in all volunteers, considering SH as index, and in 80% of the volunteers, considering  $RI_{1m}$ . In conclusion, the CC was consistently present in volunteers at rest and there was a high concentration of pre-inspiratory HB, but our findings do not support the hypothesis of a redistribution of HB at high lung volumes.



## ÍNDICE

I.	Introdução .....	1
II.	Revisão de literatura .....	4
II.1.	Controle da respiração .....	4
II.2.	Controle da atividade cardíaca .....	8
II.2.1.	Controle parassimpático .....	10
II.2.2.	Controle simpático.....	11
II.2.3.	Aferências relacionadas ao controle da respiração e da atividade cardíaca	11
II.2.3.1.	Mecanismo quimiorreflexo.....	12
II.2.3.2.	Mecanismo barorreflexo.....	13
II.2.3.3.	Mecanismo Hering-Breuer .....	14
II.3.	Interações cardiorrespiratórias.....	15
II.3.1.	Arritmia sinusal respiratória .....	15
II.3.2.	Acoplamento cardiorrespiratório.....	17
II.3.3.	Níveis de consciência e AC .....	21
II.3.4.	Métodos de análise do AC.....	22
II.4.	Hipóteses sobre o papel fisiológico das interações cardiorrespiratórias .....	27
III.	Metodologia.....	29
III.1.	Pré-processamento de sinais.....	29
III.1.1.	Detecção dos batimentos cardíacos .....	29
III.1.2.	Sinal de volume .....	30
III.1.3.	Detecção dos ciclos respiratórios .....	30
III.1.3.1.	Detecção por cruzamentos por zero.....	31
III.1.3.2.	Remoção de artefatos.....	32
III.1.3.3.	Edição manual .....	32
III.1.4.	Seleção dos ciclos respiratórios.....	33
III.2.	Processamento de sinais .....	34
III.2.1.	Parâmetros cardiorrespiratórios.....	34
III.2.2.	RI.....	36
III.2.2.1.	Sincrogramas .....	36
III.2.2.2.	Histogramas .....	37
III.2.3.	Entropia relativa de Shannon.....	39

III.3.	Estatística.....	40
III.3.1.	Parâmetros cardiorrespiratórios.....	40
III.3.2.	Incidências.....	40
III.3.3.	RI <sub>1</sub> e SH.....	41
IV.	Resultados.....	43
IV.1.	Parâmetros cardiorrespiratórios.....	43
	Fantasia.....	43
IV.2.	Acoplamento cardiorrespiratório.....	45
IV.3.	Correlação entre os parâmetros cardiorrespiratórios.....	53
V.	Discussão.....	54
V.1.	Resultados principais.....	54
V.2.	Parâmetros cardiorrespiratórios.....	54
V.3.	Acoplamento cardiorrespiratório.....	54
V.4.	Limitações do estudo.....	61
VI.	Conclusão e perspectivas futuras.....	64
	Referências Bibliográficas.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

aASR	amplitude da arritmia sinusal respiratória
ASR	arritmia sinusal respiratória
AC	acoplamento cardiorrespiratório
BPI	batimento pré-inspiratório
CR	centro respiratório
EXP	expiração
FR	frequência respiratória
IAins	incidência aleatória de batimentos na inspiração
IATrans	incidência aleatória de batimentos em função da duração da inspiração e da expiração
IAvol	incidência de batimentos em função do volume respiratório
iEXP	instante do início da expiração
INS	inspiração
iINS	instante do início da inspiração
Iins	incidência de batimentos na inspiração
iR	instante do pico de onda R
Itrans	incidência de batimentos em função da duração da inspiração e da expiração
Ivol	incidência de batimentos em função do volume pulmonar
MIR	marcapasso intrínseco respiratório
MI	modelo de independência
NAV	nodo átrio-ventricular
NSA	nodo sinoatrial
RI	intervalo entre cada batimento e o início da inspiração seguinte
RI <sub>1</sub>	intervalo entre o instante do BPI e o início da inspiração seguinte.
RI <sub>1m</sub>	mediana dos RI <sub>1</sub>
RR	intervalo entre os picos de onda R consecutivos.
SH	entropia relativa de Shannon
SH%	percentual dos pontos de SH abaixo do intervalo de confiança
SHsim	entropia relativa de Shannon calculada para as série impostora
mSHsim	mediana das entropias relativas de Shannon calculadas para as séries impostoras
T <sub>I</sub> :T <sub>E</sub>	relação entre os tempos inspiratório e expiratório totais
V <sub>N</sub>	volume normalizado

## I. INTRODUÇÃO

Há atualmente uma busca por métodos ou índices que possam expressar a integridade do sistema cardiorrespiratório, se possível de forma não invasiva e a baixo custo. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) vem sendo utilizada como índice de saúde e de estresse do sistema cardiorrespiratório, já que ocorre em maiores magnitudes em indivíduos saudáveis e em repouso se comparada a indivíduos diabéticos (JAVORKA *et al.*, 2005, JAVORKA *et al.*, 2008), chagásicos (de SOUSA *et al.*, 2006), cardiopatas e em situações de estresse (KLEIGER *et al.*, 1987, BIGGER *et al.*, 1992, PERKIÖMÄKI *et al.*, 1997, HUIKURI *et al.*, 1998, HUIKURI *et al.*, 1999). Um dos principais componentes da VFC é a modulação da frequência cardíaca imposta pela ventilação, conhecida como arritmia sinusal respiratória (ASR). Porém, pouco se sabe acerca do seu papel fisiológico, o que leva à hipótese de que a ASR possa ser somente o subproduto da interação de outros mecanismos fisiológicos. Por outro lado, há estudos (HAYANO *et al.*, 1996, GIARDINO *et al.*, 2003, HAYANO E YASUMA, 2003, YASUMA E HAYANO, 2004) que defendem a hipótese de que a ASR aumenta a eficiência das trocas gasosas respiratórias através do balanço temporal entre a ventilação e a perfusão pulmonares. Esse equilíbrio seria alcançado através da supressão de batimentos cardíacos em momentos em que o volume pulmonar fosse reduzido. Portanto, o estudo da ASR pode representar não só um índice da integridade do sistema cardiorrespiratório, mas também um índice relacionado às trocas gasosas respiratórias.

As interações cardiorrespiratórias não se limitam à ASR. Outro fenômeno se origina da ação do sistema cardiovascular sobre o respiratório, conhecido como acoplamento cardiorrespiratório (AC) (GALLETLY E LARSEN, 1997; GALLETLY E LARSEN, 1999; LARSEN *et al.*, 1999; TZENG *et al.*, 2003). O AC é caracterizado pela

sincronização entre a respiração e os batimentos cardíacos, resultando em uma concentração desses batimentos em determinados instantes do ciclo respiratório. Admite-se a hipótese de que a gênese do AC esteja ligada a um sinal aferente cardiovascular, supostamente um batimento pré-inspiratório (BPI), que atingiria o centro respiratório (CR) deflagrando o ciclo respiratório. Portanto, os ciclos respiratórios podem ser iniciados pela atividade intrínseca dos neurônios do CR, caso a atividade desse neurônios supere o limiar inspiratório, ou pelo sinal aferente cardiovascular. Essa variação na forma em que o ciclo respiratório é deflagrado influencia diretamente a sua duração e, portanto, a frequência respiratória. No entanto, apesar de sua observação, não se sabe qual é o papel fisiológico do AC. Alguns autores (TZENG *et al.*, 2003, LARSEN *et al.*, 1999), ao analisarem a distribuição dos batimentos ao longo dos ciclos respiratório, observaram que em indivíduos em repouso e na posição supina há um pico consistente de batimentos correspondente aos BPI, em média a 0,6 segundos do início da próxima inspiração. No entanto, em condições de anestesia ou baixa atividade cognitiva, o mesmo ocorre em média a 0,5 segundos do início da inspiração seguinte (GALLETLY E LARSEN, 1997), indicando que o AC pode ser dependente do nível de consciência que o indivíduo apresenta ao longo do protocolo experimental. Outro fator que parece interferir na presença de AC é o tipo de ventilação, dado que em indivíduos ventilados mecanicamente por pressão positiva o sincronismo entre a respiração e os batimentos parece sofrer uma redução ou até mesmo se perder completamente (LARSEN *et al.*, 1999). Portanto, em situações de repouso e em ventilação espontânea, parece haver de fato um mecanismo de interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório, que pode ser atenuado ao se impor artificialmente a ventilação pulmonar. Adicionalmente, protocolos com ventilação controlada (LARSEN, 1998) ou consciente (RZECZINSKI *et al.*, 2002) podem induzir

estresse, causando alterações autonômicas como aumento da frequência cardíaca média e da pressão arterial (PATWARDHAN *et al.*, 1995). Portanto, assim como a ASR, o AC pode ser um indicador do nível de consciência e do estresse mental e físico do sistema cardiorrespiratório.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as interações cardiorrespiratórias manifestadas como a concentração de batimentos em regiões específicas do ciclo respiratório, bem como a sincronização entre os batimentos e o ciclo respiratório. Adicionalmente, foram agregados ao cálculo da entropia relativa de Shannon um novo modelo de independência e um novo limiar para o discernimento estatístico dos períodos de AC.

## II. REVISÃO DE LITERATURA

### II.1. Controle da respiração

Os mecanismos, grupos neuronais e principalmente as interações entre eles que em conjuntos são responsáveis pelo controle da respiração ainda são pouco conhecidos. Em trabalho da década de 90, FELDMAN *et al.* (1990) concluíram que: “*atualmente, é um ato de fé (paradigma) que várias espécies ou preparações reduzidas possam nos dizer qualquer coisa relevante a respeito do controle da respiração em indivíduos normais ou em condições patológicas*”. Essa conclusão foi uma crítica aos estudos que buscavam entender o controle da respiração utilizando um modelo experimental que seccionava áreas específicas do centro respiratório e, portanto, não estudavam o sistema global.

Apesar das limitações, essa abordagem reducionista é a base do conhecimento atual sobre o controle da respiração. (texto falando da figura foi retirado). Alguns exemplos dos resultados da remoção de áreas relacionadas com o controle da ventilação e seus efeitos estão relacionados na Tabela 1.

**Tabela I.** Efeitos fisiológicos da remoção de áreas relacionadas com o controle da ventilação.

Áreas seccionadas	Resultados
Cérebro e o cerebelo	não alteram a respiração
Parte superior da ponte	aumento no volume corrente.
Borda inferior da ponte	alterações no padrão respiratório.
Parte inferior da medula	completa apnéia.

Através desses estudos, foram identificadas áreas responsáveis pela ritmicidade e/ou relacionadas ao controle fino dessa ritmicidade:

- 1) Centro pneumotáxico (CP): fica localizado na parte dorsal lateral da ponte e recebe aferências vagais relacionadas ao volume pulmonar e a modulação da frequência respiratória (FR). É considerado um regulador fino da FR, já que é responsável por cessar a atividade dos neurônios inspiratórios e conseqüentemente iniciar a expiração. Sua atividade regula o volume corrente e conseqüentemente a FR.
- 2) Centro apnêustico (CA): possui essa denominação pois, ao se anular a ação do CP e do nervo vago, há a cessação da atividade respiratória na inspiração (apneuse). Acredita-se que sua atividade excite os neurônios inspiratórios, prolongando o potencial de ação em rampa.
- 3) Centro medular (CM): possui neurônios mais ativos durante a inspiração e outros mais ativos durante a expiração. Dentre esses grupos destacam-se:
  - a) Grupo Dorsal Respiratório (GDR), localizado na região do núcleo do trato solitário (NTS), recebe aferências de mecânicas e químicas e envia sinais eferentes ao neurônio pré-motores da medula. A região do NTS também recebe aferências importantes relacionadas à pressão arterial (NATTIE, 1999, GUYTON, HALL, 1997).
  - b) Grupo Ventral Respiratório (GVR), possui 4 regiões: pré-Bötzinger, Bötzinger, grupos de neurônios inspiratórios, localizados na parte anterior da medula, e expiratórios, localizados mais na parte posterior da medula

No modelo clássico a função de marcapasso respiratório intrínseco é creditada ao GDR. No entanto, sabe-se que há grupos de neurônios espalhados em diversas regiões do bulbo que são capazes de assumir o controle da respiração de acordo com a variação das condições fisiológicas, como nível de consciência, concentração sanguínea de CO<sub>2</sub> e



doenças (NATTIE, 1999). Portanto, a ritmicidade respiratória pode ser originada em diversos grupos neuronais e o verdadeiro marcapasso respiratório intrínseco (MRI) pode estar ligado a uma rede neuronal complexa (NATTIE, 1999). Essa complexidade pode tornar o sistema de controle mais robusto e flexível e capaz de se adaptar a diversas condições fisiológicas (RYBAK *et al.*, 2007).

Durante o ciclo respiratório distinguem-se 3 fases de acordo com o padrão de ativação dos músculos respiratórios, sendo uma inspiratória e duas expiratórias. A fase inspiratória caracteriza-se pelo aumento em forma de pulso na frequência de disparo dos neurônios inspiratórios, seguido de um aumento em rampa que ativa o diafragma de forma progressiva, o que em termos fisiológicos representa uma variação progressiva na pressão intrapulmonar e conseqüentemente no volume. Uma possível vantagem da ativação em rampa é a proteção dos tecidos pulmonares (GUYTON E HALL, 2000). A primeira fase é finalizada com a interrupção brusca da inspiração, quando os neurônios do CP enviam sinais que cessam a atividade dos neurônios inspiratórios. Ao ter o controle do ponto de cessação do estímulo, através da conexão existente com área dorsal, o CP determina a duração da fase inspiratória do ciclo respiratório. Quando a atividade do CP é intensa, a duração do ciclo inspiratório diminui. Por outro lado, quando sua atuação é moderada, esse ciclo possui maior duração. Portanto, ao controlar a duração do ciclo inspiratório, controla-se de forma reflexa a frequência respiratória (FR), dado que quanto menor o fluxo inspiratório, maior será a FR e vice-versa. A primeira fase expiratória apresenta um aumento na atividade dos neurônios inspiratórios, tornando a expiração mais lenta. Na segunda fase da expiração, a atividade dos neurônios inspiratórios cessa completamente (LEFF E SCHUMACKER, 1993) e a expiração se dá pela retração elástica dos tecidos pulmonares.

O grupo ventral fica praticamente inativo durante a respiração em repouso, possuindo atividade intensa somente em situações em que há a necessidade do aumento da ventilação, por exemplo durante exercício físico. A área ventral possui dois grupos de neurônios, sendo uma parte estimuladora dos músculos inspiratórios e a outra parte estimuladora dos músculos expiratórios. A respiração forçada é deflagrada voluntariamente ou em condições em que a mesma seja exigida, por exemplo no exercício físico. Em exercício a respiração forçada é orientada pela estimulação nervosa aferente proveniente de receptores periféricos como fusos musculares, órgão tendinoso de Golgi e receptores de pressão localizados nas articulações, sensíveis ao início da atividade muscular. Adicionalmente, a atividade muscular voluntária proveniente do córtex motor estimula o centro respiratório, indicando que a atividade física foi iniciada. (FOX E KETEVIAN, 2000, GUYTON E HALL, 2000, POWERS E HOWLEY, 2000).

O controle involuntário da respiração, por si, é bastante complexo, envolvendo vários sistemas de controle. No entanto, essa complexidade é muito maior ao se considerar que o controle da respiração também pode ser voluntário e que a respiração, e mais especificamente a coordenação dos músculos respiratórios, está intimamente ligada à fonação e expressão das emoções (risos, choros), por exemplo. Sendo assim, o controle voluntário e involuntário da respiração parecem envolver áreas distintas (COMROE E JULIUS, 1968). A atividade dos neurônios do córtex motor e do sistema límbico são as responsáveis pelo controle voluntário da respiração, podendo mandar informações diretamente para os músculos respiratórios, para o CR ou ambos. Os estímulos provenientes do córtex são capazes de sobrepujar a ação do centro respiratório, controlando assim a respiração. Porém, esse controle é limitado. Qualquer padrão voluntário da respiração pode gerar alterações fisiológicas e, dependendo do nível de severidade, vão fazer com que a atividade respiratória involuntária volte a controlar a

respiração. Um exemplo desse fato é a hipoventilação voluntária, que irá gerar aumentos na pressão arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) e diminuição da pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ). Conseqüentemente, os quimiorreceptores irão detectar esse aumento e estimular o centro respiratório, promovendo o aumento da FR e do volume corrente, causando a volta aos níveis basais de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  (WEST, 1994).

## **II.2. Controle da atividade cardíaca**

O coração possui um sistema especializado para a excitação e condução dos potenciais de ação, cujas principais estruturas são o nodo sinoatrial (NSA), as vias internodais, o nodo átrio-ventricular (NAV), o feixe atrioventricular e as fibras de Purkinje.

A gênese dos impulsos elétricos responsáveis pela contração do miocárdio acontece no NSA, localizado na parede ântero-superior do átrio direito (GUYTON, STAUSS, 2003). O NSA é um conjunto de células miocárdicas especializadas que geram os potenciais de ação de forma independente, dada a instabilidade de suas membranas. A instabilidade característica das células do NSA é devida ao baixo potencial do limiar de excitabilidade, ou seja, a tensão necessária para disparar o potencial de ação. O potencial de ação das células do NSA está em torno de -55 a 60mV, enquanto que a de células da fibra muscular ventricular está em torno de -85 a -90mV (GUYTON E HALL, 2000). Essa maior excitabilidade das células do NSA deve-se à facilidade do fluxo de íons de sódio para o interior da membrana, que vão gradualmente aumentando a tensão da célula. Quando essa tensão atinge aproximadamente o limiar de excitabilidade de -40 mV, o potencial de ação é disparado através da abertura dos canais de íons cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) e sódio ( $\text{Na}^+$ ).

Os potenciais de ação gerados pelas células do NSA são conduzidos pelas vias internodais que, por possuírem ligação direta com as fibras musculares dos átrios adjacentes, transmitem o estímulo por todas as fibras. O estímulo é conduzido do NSA para o NAV, onde há um retardo de condução. Esse retardo tem um significado fisiológico importante, já que propicia a contração dos ventrículos somente após terem sido carregados pela contração dos átrios. O retardo da condução do estímulo do NSA para o NAV deve-se majoritariamente à menor velocidade de condução nas fibras internodais e no próprio NAV. Essa condução lenta é explicada por três fatores: a) menor diâmetro das fibras condutoras; b) baixos potenciais de membrana e c) maior resistência à passagem de  $\text{Na}^+$ . O estímulo é retardado já nas fibras internodais, dado seu pequeno diâmetro, o que diminui a velocidade de condução para cerca de 1/12 da velocidade padrão das fibras do miocárdio (GUYTON E HALL, 2000). Outro fator que diminui a velocidade de condução do estímulo gerado no NSA é o aumento da resistência à passagem de íons excitatórios. Esse fato pode ser explicado pela diminuição de discos intercalares entre as células, dificultando a transmissão de potenciais de ação entre as células.

A transmissão do potencial de ação nas fibras de Purkinje ocorre de maneira muito diferente à encontrada nas fibras internodais, dado que a velocidade de condução é muito mais alta, chegando a ser 150 vezes maior. Essa alta velocidade de condução deve-se ao maior diâmetro dessas fibras, que permite a condução quase instantânea do estímulo para os ventrículos. Adicionalmente, as membranas entre as células apresentam uma baixa resistência, fazendo com que o potencial de ação seja conduzido com maior velocidade.

O coração é capaz de gerar seu próprio ritmo, como foi previamente discutido, gerando estímulos que o mantém entre 90 e 120 batimentos por minuto (bpm). No

entanto, o ritmo cardíaco é controlado por ações humorais e neurais (HAUTALA *et al.*, 2004). As informações ou estímulos de controle do sistema cardiovascular tem origem na medula oblonga, de onde posteriormente são conduzidos pelos ramos do sistema nervoso simpático e parassimpático (HAUTALA *et al.*, 2004). Os sistemas nervosos simpático e parassimpático atuam em paralelo, com diferentes mecanismos de ação (BANNISTER, 1990). As inervações simpáticas estão distribuídas por todo o miocárdio, porém concentram-se mais densamente sobre os ventrículos (GUYTON E HALL, 1997). Em contrapartida, as inervações parassimpáticas se concentram nos NSA, NAV e fibras musculares atriais.

### II.2.1. Controle parassimpático

A inervação parassimpática possui como ação principal a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, o que faz com haja um grande fluxo de íon potássio ( $K^+$ ) para fora das células. Conseqüentemente há a hiperpolarização das células musculares, o que diminui a excitabilidade do tecido. Adicionalmente, a ação da acetilcolina diminui a frequência dos disparos do NSA e a velocidade de condução dos estímulos nas fibras internodais. A resposta cardiovascular principal após a ação parassimpática é a diminuição da FC. A diminuição da FC ocorre em torno de 400 milisegundos após a estimulação do NSA pelo nervo parassimpático (LEVY *et al.*, 1970), o que em termos práticos representa uma resposta com atraso de cerca de 2 batimentos cardíacos. É importante ressaltar que a inativação da estimulação parassimpática ocorre rapidamente, devido à ação da enzima acetilcolinesterase. Essa enzima quebra a acetilcolina restante na fenda sináptica, impedindo assim uma nova estimulação colinérgica.

O controle parassimpático é fortemente estimulado pela informação proveniente dos barorreceptores, receptores de pressão localizados nas artérias aorta e carótidas. Um leve aumento da pressão arterial é captado por esses receptores, que mandam uma informação aferente estimulando o controle parassimpático do miocárdio. A atuação de tal sistema diminui a contratilidade e a FC, conseqüentemente diminuindo a pressão arterial (HAUTALA *et al.*, 2004).

### II.2.2. Controle simpático

A estimulação das fibras miocárdicas pelos nervos simpáticos é exercida principalmente pela liberação do hormônio norepinefrina. Tal hormônio age aumentando o potencial de repouso das fibras miocárdicas. A estimulação do miocárdio pelo nervo simpático tem um período de latência de 5 segundos, e causa aumento progressivo na FC com estabilização entre 20 e 30 segundos (HAINSWORTH, 1995).

### II.2.3. Aferências relacionadas ao controle da respiração e da atividade cardíaca

O controle da respiração e da atividade cardíaca se dá por mecanismos centrais, como descrito anteriormente, e também periféricos. Os mecanismos periféricos são sensíveis a alterações químicas e mecânicas do sistema cardiorrespiratório. Nessa seção são descritos os mecanismos quimiorreflexos, barorreflexos, e de Hering-Breuer.

### II.2.3.1. Mecanismo quimiorreflexo

A área quimiossensível, ou quimiorreceptor central (QC), localiza-se no bulbo e possui conexões com todas as 3 regiões supostamente responsáveis pelo controle da respiração. O QC possui características interessantes como a grande sensibilidade a prótons ( $H^+$ ) e menor ao  $CO_2$ . Porém este último é o principal responsável pela atividade dessa área. Esse fato tem a seguinte explicação: os prótons presentes na circulação sanguínea não conseguem ultrapassar a barreira hemato-encefálica e nem a barreira entre o sangue e o líquido cefalorraquidiano (GUYTON E HALL, 1997). Sendo assim, apesar do QC ser muito sensível a  $H^+$ , sua atuação é pequena. Em contrapartida, o  $CO_2$  por ser lipossolúvel, ultrapassa tais barreiras com facilidade, penetrando no QC e reagindo com a água ( $H_2O$ ) presente no meio. O fruto dessa reação é um ácido instável, o ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ), que logo se dissocia em bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e  $H^+$ . Os  $H^+$  formados por essa reação irão estimular de forma potente o QC. Além do QC, há os quimiorreceptores periféricos. Estes corpos recebem um alto fluxo de sangue diretamente do ventrículo esquerdo. Sendo assim, a remoção de  $O_2$  nesse percurso é irrelevante. Logo, o sangue que banha esses receptores é essencialmente o sangue arterial, e por isso sua  $PO_2$  é equivalente à  $PaO_2$ . Em condições normais, as variações de  $PaO_2$  não alteram a atividade desses receptores e conseqüentemente a atividade do centro respiratório (CR). Os corpos carotídeos se comunicam com o GDR através de suas fibras aferentes, via nervo glossofaríngeo, e os corpos aórticos se comunicam com o GRD através de sua ligação com o nervo vago. Porém, quando a  $PaO_2$  atinge cerca de 30 a 60 mmHg, a atividade desses receptores aumenta bruscamente, estimulando intensamente o CR. Em estudo com modelo canino, SMITH et al. (2006) analisaram os efeitos do aumento da  $PCO_2$  em duas condições: (a) Fisiológica - QP e QC atuando em

conjunto e (b) Não fisiológica – somente a ação do QC. A resposta ao aumento da  $PCO_2$  sofreu um atraso médio de 11,2 s quando os QP foram seccionados. Os autores constataram que os QC são responsáveis por 63% da sensibilidade à hipercapnia, contra 37% do QP. Porém, a respostas entre os cães foi muito heterogênea. Sendo assim, os QP parecem ser responsáveis pela resposta imediata as alterações de  $PCO_2$ , enquanto que os QC parecem promover a maior parte da resposta em regime permanente. Outro estudo (FATEMIAN *et al.*, 2003), feito em humanos, encontrou o mesmo padrão para ação dos QP e QC. Em conclusão, os QP detectam rapidamente as variações arteriais de  $CO_2$ , monitorando assim a ventilação alveolar, enquanto que o QC detecta o pH do fluxo intersticial e monitora o balanço do  $CO_2$  arterial, fluxo sanguíneo cerebral e o metabolismo cerebral (NATTIE *et al.*, 2006).

Os receptores sensíveis a variações mecânicas estão espalhados por várias áreas corporais, sendo sensíveis as variações da pressão arterial, do volume pulmonar e do volume sanguíneo.

#### II.2.3.2. Mecanismo barorreflexo

Nas artérias aorta e carótidas há receptores sensíveis às variações da pressão sanguínea e, portanto, classificados como receptores de pressão, ou barorreceptores (LANFRANCHI E SOMERS, 2002). No entanto, esses receptores são diretamente sensíveis ao estiramento das paredes arteriais causado pelas variações de pressão arterial, e por isso apenas indiretamente sensíveis às variações de pressão. O aumento da pressão arterial (PA) aumenta a atividade desses receptores, que enviam um sinal aferente ao sistema nervoso central, causando aumento da atividade parassimpática e inibição da atividade simpática. Em resultado, há a diminuição da FC, da contratilidade



cardíaca, da resistência vascular periférica e do retorno venoso. Por outro lado, quando há diminuição da PA, os efeitos são exatamente opostos. Estudos prévios (DICK *et al.*, 2005, TZENG *et al.*, 2007) indicam que as informações aferentes provenientes dos barorreceptores podem ter papel fundamental no controle da respiração e nas interações cardiorrespiratórias.

### II.2.3.3. Mecanismo Hering-Breuer

Nas paredes dos brônquios e bronquíolos pulmonares encontram-se receptores sensíveis às variações de volume pulmonar. Dentre eles, há neurônios com padrão de ativação tônica, enviando informações contínuas do volume pulmonar, e outros com padrões fásicos, que aumentam a frequência de disparo em resposta às variações do volume. Os receptores de estiramento localizados nas paredes dos brônquios e bronquíolos pulmonares transmitem, via nervo vago, sinais aferentes ao CR quando os pulmões são insuflados interrompendo a atividade dos neurônios inspiratórios localizados no CR. A consequência principal é a diminuição da FR pelo aumento do tempo de expiração. O oposto também é verdadeiro, ou seja, quando os pulmões estão quase colapsados há a informação que ativa o início da inspiração. Esse sistema de controle é conhecido como mecanismo de Hering-Breuer e parece ser mais efetivo em humanos saudáveis, quando o  $V_T$  ultrapassa 1 litro (WEST, 1994). Sendo assim, parece que mecanismo de Hering-Breuer é mais presente em exercício físico (WEST, 1994). Acredita-se que a atividade desses receptores de estiramento pulmonar sejam os responsáveis pela gênese da ASR, conforme será explicado na próxima seção.

## II.3. Interações cardiorrespiratórias

### II.3.1. Arritmia sinusal respiratória

A frequência cardíaca não apresenta um ritmo constante, dadas as complexas interações entre os sistemas que a controla, como visto anteriormente. Essa flutuação na FC é denominada variabilidade da FC (VFC), medida como a variação dos intervalos entre batimentos cardíacos, usualmente identificados com os picos das ondas R do eletrocardiograma. As variações ou oscilações na FC foram identificadas no século passado. No entanto, tal tópico ganhou importância e interesse por parte da comunidade científica após admitir-se a hipótese de que essa flutuação poderia ser um reflexo dos tônus vagal e simpático (ALONSO *et al.*, 1998; MALPAS, 2002). Atualmente sabe-se que a diminuição da VFC é um forte indicador de doença cardiovascular (KLEIGER *et al.* 1987, BIGGER *et al.*, 1992, TSUJI *et al.*, 1996a, PERKIÖMÄKI *et al.*, 1997, HUIKURI *et al.*, 1998, HUIKURI *et al.*, 1999, HUIKURI *et al.*, 2000, MÄKIKALLIO *et al.*, 2001, TAPANAINEN *et al.*, 2002, JOKINEN *et al.*, 2003) O desenvolvimento de técnicas no domínio do tempo e da frequência possibilitou a análise quantitativa dos sistemas fisiológicos envolvidos na VFC. Dentre tais sistemas, o foco dos estudos foi concentrado nas modulação do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) sobre o miocárdio (LIPSITZ *et al.*, 1990, HUIKURI *et al.*, 1992, TULPPO *et al.*, 1996, TULPPO *et al.*, 1998b, TULPPO *et al.*, 2001a, TULPPO *et al.*, 2001b).

As frequências medidas na VFC podem ser divididas em 4 categorias de acordo com a TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY e a NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY:

1) frequências ultra-lentas (FUL; períodos superiores a 5 h), representadas pelo ciclo circadiano;

2) frequências muito lentas (FML; períodos superiores a 25 s), devidas à regulação da temperatura corporal e ao sistema hormonal;

3) frequências lentas (FL; períodos superiores a 6 s), caracterizadas pela atividade do sistema nervoso simpático e possivelmente do parassimpático;

4) frequências altas (AF; períodos > 2,5 – 6,0 s), atribuídas à frequência respiratória e moduladas pela atividade parassimpática.

Tal divisão mostra que a VFC pode compreender diversas componentes espectrais oriundas de diversos fatores que não somente do controle neural.

A componente de alta frequência da VFC, relacionada à banda respiratória, indica a modulação da FC pelo sistema respiratório e parassimpático, conhecida como arritmia sinusal respiratória (ASR). A ASR é comumente definida como a diminuição da FC na inspiração e aumento na expiração. Porém, esse comportamento varia de acordo com as condições fisiológicas e experimentais, sendo mais bem descrita como as flutuações na FC regidas pela ventilação pulmonar. Há dois mecanismos neurais principais responsáveis pela gênese da ASR: (a) modulação dos neurônios cardíacos pré-ganglionares vagais pela ação do CR e (b) inibição da eferência vagal em função do aumento do volume pulmonar. Durante a insuflação do pulmão na inspiração, há a distensão dos receptores de estiramento pulmonar, resultando no aumento dos impulsos aferentes enviados via nervo vago ao CR. A estimulação vagal do CR acarreta a diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática e portanto, o aumento da FC durante a inspiração. Na expiração o mecanismo é o mesmo, porém o sentido é diferente.

A ASR vem sendo foco de atenção na literatura, em especial os mecanismos responsáveis pela sua gênese. No entanto, seu papel fisiológico é pouco conhecido, a ponto de se considerar a hipótese de que a mesma seja apenas o subproduto de outros

mecanismos, sem significado funcional (SAUL *et al.*, 1991). No entanto, há uma corrente na literatura que acredita que um dos papéis fisiológicos da ASR seria o de aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias, reduzindo as exigências energéticas do sistema cardiorrespiratório (HAYANO, 2003). Essa hipótese baseia-se em um trabalho clássico de HAYANO e colaboradores. (1996), que testaram três condições de ASR em um modelo canino: (a) ASR artificial, forçando os batimentos cardíacos a ocorrerem na inspiração, (b) ASR inversa, forçando os batimentos cardíacos a ocorrerem na expiração e (c) ASR controle, mantendo constante a FC. Os resultados principais foram que a ASR artificial, comparada à ASR controle, causou um aumento de 4% no consumo de O<sub>2</sub>, diminuição de 10% do espaço morto alveolar em 10% e diminuição do *shunt* pulmonar em 50%. Em 2004, o grupo de Hayano (VASCHILLO *et.al.*, 2004) evidenciou que esses resultados têm fortes limitações, dado que o experimento foi conduzido em um modelo canino, que possui ASR maior que a de humanos. Adicionalmente, a idéia de que a ASR aumenta a eficiência das trocas gasosas respiratórias parece ser dependente da FR, dado que a altas FR (superior a 15 ipm) parece haver um desvio de fase entre a ASR e o ciclo respiratório. Acredita-se que esse desvio de fase possa alterar a relação ventilação-perfusão ocasionando a diminuição da eficiência das trocas gasosas.

### II.3.2. Acoplamento cardiorrespiratório

O conceito de sincronismo tem sido usado na análise das interações entre sistemas dinâmicos, tais como os sistemas fisiológicos, em particular os sistemas cardiovascular e pulmonar. O acoplamento cardiorrespiratório (AC) vem sendo amplamente discutido na literatura e definido como a sincronização entre batimentos

cardíacos e ciclos respiratórios, acarretando alta concentração de batimentos em momentos específicos do ciclo respiratório. No entanto, a observação de que por longos períodos há a ocorrência do mesmo número de batimentos por ciclo respiratório foi feita no início do século XX por Coleman (TZENG *et al.*, 2003). Adicionalmente, Galli em 1924 observou achados de Coleman em humanos em que a inspiração tendia a ocorrer em sincronismo com a sístole cardíaca (TZENG *et al.*, 2003). Esse achado de Galli é o ponto fundamental da teoria do AC. Admite-se a hipótese de que o AC seja gerado por um sinal aferente cardiovascular, supostamente causado por um batimento pré-inspiratório (BPI), que deflagraria o ciclo respiratório (GALLETLY E LARSEN, 1999, LARSEN *et al.*, 2003).

Em outro estudo, GALLETLY e LARSEN (2001) propuseram um modelo, representado na Figura II.1, que simula a interação entre o sistema respiratório e cardiovascular. Nesse modelo, o sinal do MRI foi representado por uma função crescente com o tempo até atingir um limiar, após o qual seu valor retorna ao nível inicial (painel esquerdo da Figura II.1). O cruzamento do limiar determina a deflagração do ciclo respiratório. O sinal cardiovascular aferente ao centro respiratório foi modelado por um pulso de duração igual a 0,1 s. Esse pulso aumenta instantaneamente o valor do sinal do MRI, o que pode fazê-lo exceder o limiar, causando seu reinício e conseqüentemente representando o início de uma nova inspiração.

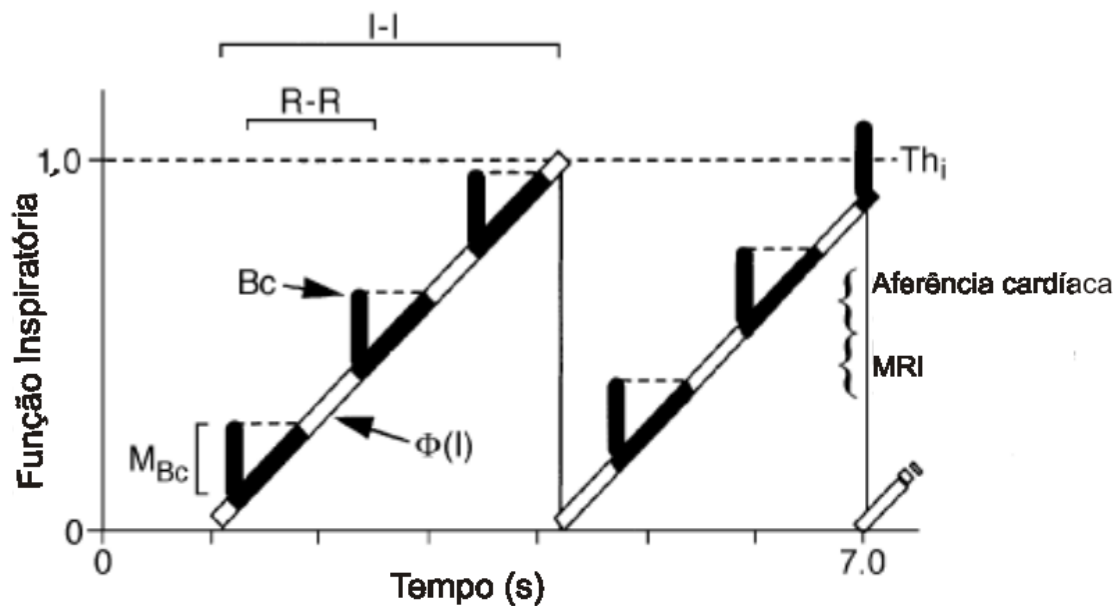


Figura II.1 – Modelo da gênese do AC. MRI: marcapasso respiratório intrínseco;  $\Phi(I)$ : função linear, análoga a atividade do centro respiratório;  $Th_i$ : limiar inspiratório; BC: sinal aferente cardíaco e  $M_{BC}$  magnitude do sinal BC. (adaptado de GALLETTY e LARSEN 2001)

O modelo proposto teoriza que os ciclos ventilatórios são iniciados (a) pelo marcapasso intrínseco, quando o sinal do MRI atinge o limiar inspiratório ou (b) pela aferência cardíaca, quando o pulso atinge o limiar inspiratório. As simulações feitas foram bem sucedidas em reproduzir os diferentes padrões de sincronismo encontrados em indivíduos submetidos a anestesia geral.

Esses diferentes padrões estabelecidos identificam a magnitude do AC (GALLETTY E LARSEN, 1999, GALLETTY E LARSEN, 2001). Os padrões foram definidos com base na relação entre a frequência cardíaca e frequência respiratória (FC/FR) e no intervalo de acoplamento, que foi definido como a diferença entre o instante do batimento pré-inspiratório e o início da inspiração seguinte ( $RL_1$ ), de tal forma que:

- **Padrão I:** ocorre em frequências respiratórias superiores a 10 ipm, quando há uma relação FC/FR inteira e o  $RL_1$  é constante. Adicionalmente, há pouca

variação no período respiratório e todos os ciclos respiratórios são iniciados pelo sinal aferente cardíaco.

- **Padrão II:** ocorre a baixas FR, havendo pouca dispersão temporal de  $RL_1$  e uma pequena variação na FC/FR ciclo-a-ciclo. Há variações repentinas no período respiratório. No entanto, todos os ciclos respiratórios são iniciados pelo sinal aferente cardiovascular.
- **Padrão III:** ocorre a FR superiores a 12 ipm quando há variação ciclo-a-ciclo de  $RL_1$  e da FC/FR. Os ciclos respiratórios podem ser iniciados pelo evento aferente cardiovascular ou pelo MRI.
- **Padrão IV:** ocorre a FR superiores a 12 ipm quando a relação FR/FC é próxima da unidade, sendo semelhante ao padrão I. Porém, essa semelhança é temporária, dado que há um aumento ou diminuição progressiva do  $RL_1$ .
- **Desacoplado:** todos os ciclos são iniciados pelo marcapasso intrínseco respiratório.

O estudo dos padrões de AC sugere que o mesmo seja o principal responsável pelas variações do período respiratório em sujeitos respirando espontaneamente e anestesiados (GALLETTY E LARSEN, 1999). As variações instantâneas são atribuídas mais especificamente aos padrões II e III, nos quais há variações no número de batimentos por ciclo respiratório (GALLETTY E LARSEN, 1999; LARSEN *et al.*, 2003). Alguns estudos mostraram que o sincronismo pode ser gerado não só pelo sinal aferente cardiovascular, mas também pela estimulação de nervos aferentes não respiratórios, associados, por exemplo, à locomoção (LARSEN *et al.*, 2003), bem como pela informação enviada pelos barorreceptores (TZENG *et al.*, 2006). Portanto, o mecanismo responsável pelo AC pode envolver as interações de complexos sistemas de controle.

### II.3.3. Níveis de consciência e AC

Estudos prévios (TZENG *et al.*, 2003, LARSEN *et al.*, 1999) observaram para indivíduos em repouso em posição supino que, dentre todos os batimentos, os BPI são os que ocorrem com menor dispersão temporal em relação à inspiração, em média a 0,6 segundos. No entanto, em condições de anestesia ou baixa atividade cognitiva, o  $RL_1$  ocorre em média a 0,5 segundos (GALLETLY E LARSEN, 1997). É válido lembrar que esses resultados não são estatisticamente comprovados e sim fruto da observação que a média do pico relacionado aos BPI foi de 0,6 e 0,5 segundos em indivíduos em repouso e anestesiados, respectivamente. Adicionalmente, protocolos que induzam qualquer nível de estresse físico ou mental podem causar alterações autonômicas como aumento da frequência cardíaca média e da pressão arterial (PATWARDHAN *et al.*, 1995, BEDA *et al.*, 2007), podendo influir no AC (RZECZINSKI *et al.*, 2002). Portanto, o nível de consciência, associado ao nível de estresse que o indivíduo apresenta ao longo do protocolo experimental, podem influenciar o AC. Além do nível de consciência, o AC sofre influência do tipo de ventilação ao qual o voluntário é submetido, dado que em indivíduos ventilados mecanicamente por pressão positiva, o sincronismo entre a respiração e os batimentos parece sofrer redução em relação à ventilação espontânea (LARSEN *et al.*, 1999). Portanto, em situações de repouso e em ventilação espontânea, parece haver de fato um mecanismo de interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório que pode ser atenuado ao se impor artificialmente a ventilação pulmonar ou condições de estresse.



#### II.3.4. Métodos de análise do AC

Os métodos de análise do AC podem ser divididos em qualitativos (por exemplo, sincrogramas e histogramas) e quantitativos (por exemplo entropia relativa de Shannon) (SH).

O sincrograma cardiorrespiratório é obtido a partir cômputo do intervalo entre o instante de cada batimento e o início da inspiração seguinte (RI) e representado graficamente exibindo-se o RI em função do instante de cada batimento ( $iR$ ). É, portanto, uma análise temporal que permite observar como os batimentos se distribuem ao longo dos ciclos respiratórios. A presença do AC no sincrograma fica evidente ao se observarem bandas horizontais que indicam uma concentração de batimentos em determinados instantes do ciclo respiratório. Adicionalmente, o sincrograma permite a observação das alterações nos períodos de sincronização.

O método do histograma consiste em analisar a distribuição dos RI, sendo a presença de AC evidente quando há picos de ocorrências dentro do ciclo respiratório. Esse método tem como principal vantagem a facilidade em se identificar a presença de AC, como pode ser observado no histograma da Figura II.2. Porém a sua principal desvantagem é a perda da informação temporal. Portanto, é um método de fácil identificação do AC, porém não é possível identificar os momentos em que os mesmos foram presentes. Tanto o sincrograma quanto o histograma são métodos qualitativos, já que são métodos gráficos de análise.

O método da SH, utilizado por exemplo por Galletly (1999), fornece uma medida quantitativa do AC. A SH, quando utilizada para medir o AC, testa a entropia, ou grau de incerteza, da distribuição dos  $RI_1$ . Para calcular a SH, utiliza-se uma janela móvel abrangendo N sucessivos  $RI_1$ . Para cada janela, computa-se um histograma de M

classes. Os histogramas são limitados entre 0 e o valor médio dos RR imediatamente anteriores e posteriores à iINS. Em seguida, SH é calculada como:

$$SH = -\sum_{b=1}^M Pb.\log(Pb) \quad (\text{II.1})$$

onde SH representa a entropia de Shannon, P é a probabilidade observada de cada classe e b é o número da classe.

O valor máximo de SH é calculado como:

$$SH_{\max} = -\log\left(\frac{1}{M}\right) \quad (\text{II.2})$$

Então, a entropia relativa na j-ésima janela é:

$$SH_j = \frac{SH}{SH_{\max}} \quad (\text{II.3})$$

É valido lembrar que o SH unitário representa um caso em que os  $RL_1$  se distribuem igualmente entre as classes e, portanto, há pouco AC. Em contrapartida, SH nulo indica ausência de variabilidade na distribuição de  $RL_1$ , logo, há forte AC.

O método estatístico para a avaliação da SH utilizado em trabalhos prévios (LARSEN, 1998; GALLETLY, 1999; LARSEN, 2001; TZENG *et al.*, 2003) consiste em comparar os valores de SH calculados a partir das séries reais com os obtidos com séries impostoras (*surrogates*). No entanto, nesses trabalhos os valores impostores de  $RL_1$  foram obtidos com geradores de números aleatórios com distribuições uniformes, que não necessariamente preservam as características fisiológicas do sistema cardiorrespiratório.

Estudos prévios (SEIDEL, 1998, TOLEDO, 2002) encontraram períodos de AC em séries impostoras, mostrando que podem existir períodos de AC ao acaso e não

devido a uma efetiva interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório. Esses períodos de AC nas séries impostoras são significativamente menores do que na série real, mas ainda assim presentes, o que expõe a necessidade da utilização de testes robustos para identificar os períodos em que haja um AC efetivo.

As Figuras II.2 e II.3 ilustram o comportamento dos métodos de análise do AC por sincrogramas, histogramas e SH para indivíduos com AC muito presente (Figura II.2) e para indivíduos com AC pouco presente (Figura II.3). Fica evidente nessas figuras a presença de picos de ocorrência de batimentos para o sujeito em que há AC (Figura II.2). Nesse caso, os valores da SH estão sempre abaixo do limiar de significância, indicando AC. Em contrapartida, o histograma de um indivíduos com pouco AC (Figura II.3) não apresenta picos de ocorrência de batimentos, e em relação a SH os valores estão majoritariamente acima do limiar de significância.

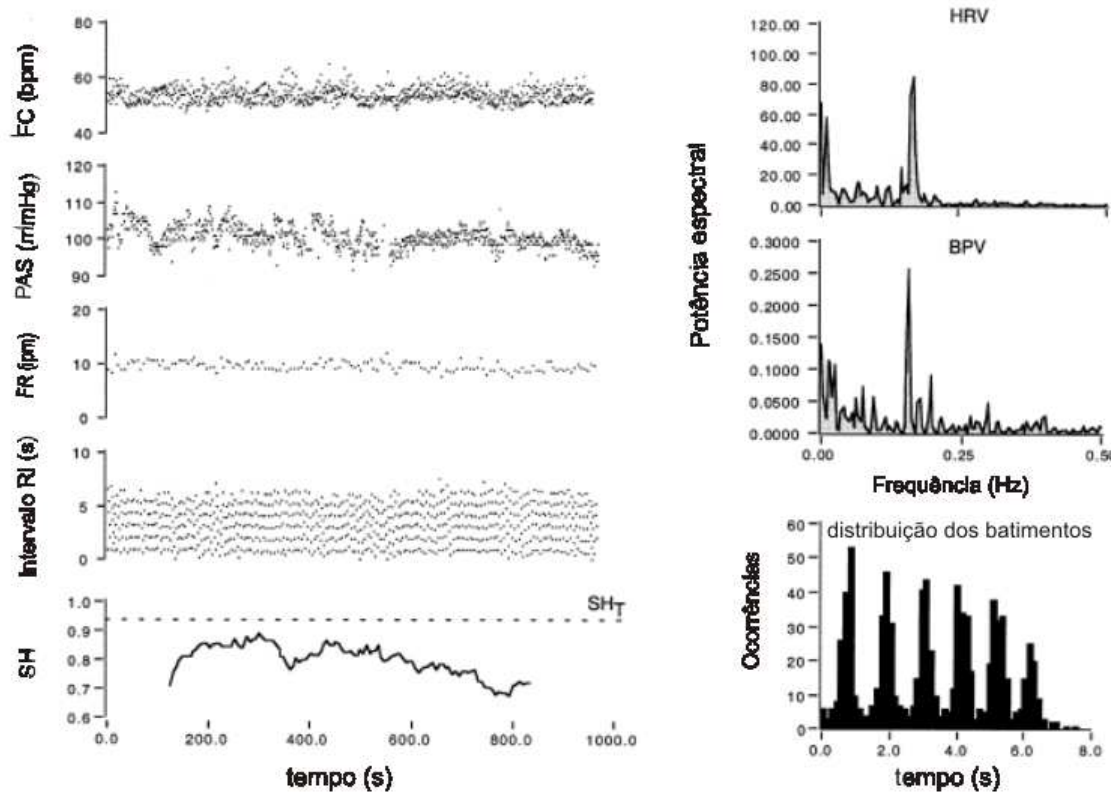


Figura II.2 – Exemplo de métodos qualitativos e quantitativos para um indivíduo com períodos de AC. Os métodos qualitativos são representados pelo sincrograma (terceiro gráfico da coluna da esquerda) e histograma (último gráfico da coluna direita), o método quantitativo é representado pela entropia relativa de Shannon (último gráfico da primeira coluna). FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; FR: frequência respiratória; intervalo RI: intervalo entre cada batimento e a inspiração seguinte; SH: entropia relativa de Shannon; HRV: variabilidade da frequência cardíaca; BPV é a variabilidade da pressão arterial e Histograma: distribuição dos batimentos. (adaptado de TZENG *et al.*, 2003)

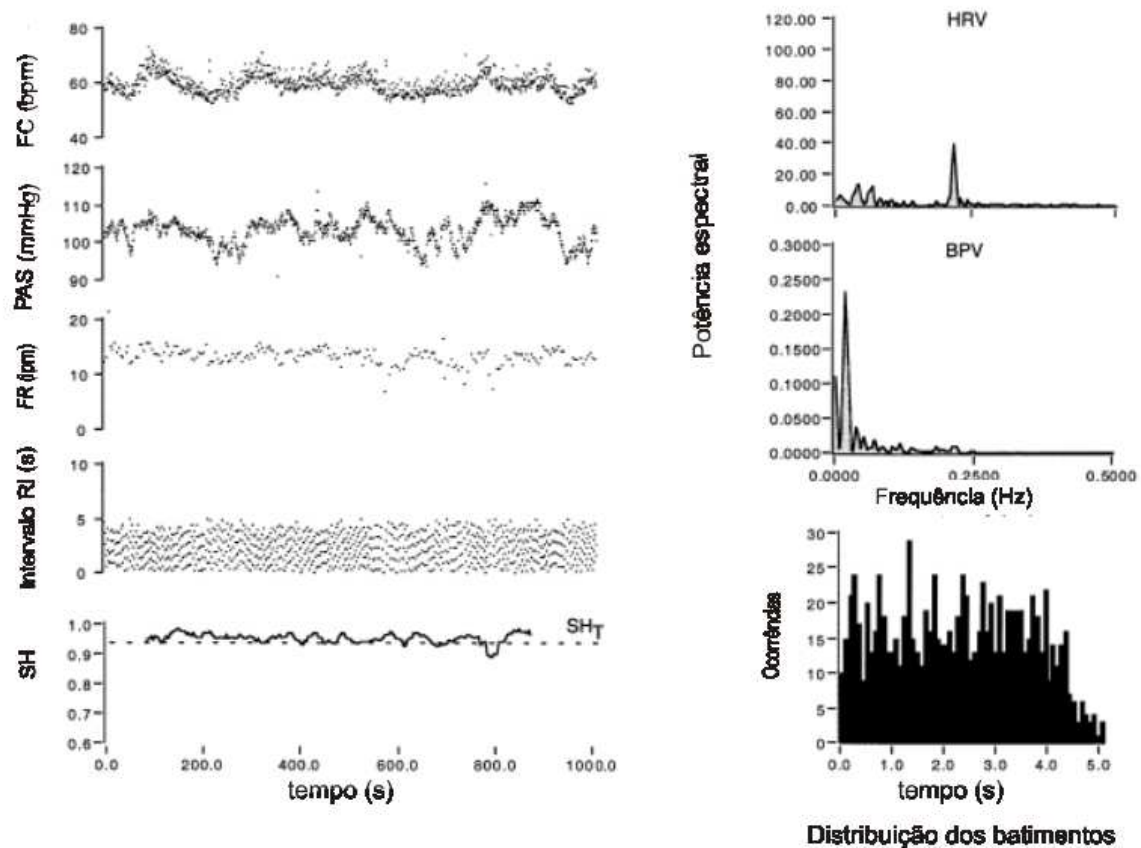


Figura II.3 Exemplo de métodos qualitativos e quantitativos para um indivíduo com poucos períodos em AC. Os métodos qualitativos são representados pelo sincrograma (terceiro gráfico da coluna da esquerda) e histograma (último gráfico da coluna direita), o método quantitativo é representado pela entropia relativa de Shannon (último gráfico da primeira coluna). FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; FR: frequência respiratória; intervalo RI: intervalo entre cada batimento e a inspiração seguinte; SH: entropia relativa de Shannon; HRV: variabilidade da frequência cardíaca; BPV é a variabilidade da pressão arterial e Histograma: distribuição dos batimentos. (adaptado de TZENG *et al.*, 2003)

#### **II.4. Hipóteses sobre o papel fisiológico das interações cardiorrespiratórias**

HAYANO e colaboradores (1996, 2003 e 2004) concluíram que o papel fisiológico da ASR seria o de aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias, através do equilíbrio da perfusão do capilares pulmonares e a ventilação alveolar. Essa hipótese justifica-se pelo seguinte aspecto: em humanos cerca de 10% do volume sanguíneo corporal estão localizados nos pulmões e 10% desse volume pulmonar participa da hematose. Sendo assim, a quantidade de sangue em hematose é equivalente ao volume de ejeção. Esse fato indica que, a cada batimento, o sangue que chega à interface alvéolo-capilar é renovado. Portanto, atribui-se à ASR a função de posicionar os batimentos de tal maneira que proporcione o equilíbrio da relação entre a ventilação e a perfusão pulmonar. Essa otimização das trocas gasosas pela ASR contribuiria para manter as demandas metabólicas em repouso sem a necessidade de se aumentar a FC e a ventilação pulmonar, o que representaria um aumento no consumo de energia.

O papel fisiológico do AC ainda não é bem conhecido, porém, há a hipótese de que o AC possa assumir um papel de marcapasso ventilatório em situações em que exista uma depressão na FR (GALLETLY E LARSEN, 1999), dado que os ciclos iniciados pelo sinal aferente cardiovascular têm um período menor do que os iniciados pelo MRI (LARSEN *et al.*, 2003, TZENG *et al.*, 2006).

Em estudo prévio, Galletly *et al.* (1998) observaram que, em períodos de AC, os instantes dos intervalos RR máximo e mínimo coincidiam com os instantes dos primeiros e segundos batimentos dentro do ciclo respiratório. Essa tendência não foi observada na ausência de AC, levando à hipótese de que o AC teria a função de otimizar a ASR, fazendo com que a queda da ASR (taquicardia) se desse na inspiração.

Sendo assim, a associação entre a ASR e o AC contribuiria para melhorar as trocas gasosas respiratórias.

### III. METODOLOGIA

Os sinais analisados no presente trabalho foram obtidos da base de dados Physionet (<http://www.physionet.org>), que é uma base de dados que dispõe gratuitamente sinais biológicos diversos, por exemplo cardiovasculares, respiratórios e neurais, além de softwares de processamento de sinais biológicos. Os sinais utilizados no presente trabalho pertencem ao experimento Fantasia, composto de dois subconjuntos de dados, Fantasia I e II. Os dados do Fantasia I foram utilizados em trabalho prévio (IYENGAR *et al.*, 1996). Nesse experimento, os voluntários foram orientados a permanecer 120 minutos em repouso na posição supino, enquanto os sinais de ECG (obtidos com eletrocardiógrafo) e respiração (obtidos com pletismógrafo de cinta torácica) foram amostrados e armazenados à taxa de 250 Hz. Para manter os indivíduos despertos durante todo o procedimento, o filme Fantasia (DISNEY, 1940) foi exibido. Adicionalmente, no subconjunto Fantasia II o sinal de pressão arterial foi coletado, porém não foi utilizado no presente trabalho.

#### III.1. Pré-processamento de sinais

Essa seção visa a expor os métodos utilizados para computar as variáveis que serão fundamentais nos processamentos posteriores. Essas variáveis são os instantes temporais dos inícios da inspiração (iINS) expiração (iEXP) e de cada pico de onda R (iR). Todo o processamento foi realizado em MatLab versão 7.3 (MathWorks)

##### III.1.1. Detecção dos batimentos cardíacos



Neste estudo, foram utilizadas as anotações contendo as posições das ondas R fornecidas na base de dados juntamente com os sinais. O *Physionet* dispõe de anotações de batimentos, associadas, por exemplo, a picos definidos de onda R normais e de outras anotações não associadas a batimentos. Neste trabalho foram incluídos nas análises as posições de batimentos cardíacos identificadas por anotações associadas a batimentos, normais ou não.

### III.1.2. Sinal de volume

O sinal respiratório proveniente do *Fantasia* representa uma medida relativa e não calibrada do volume corrente ( $V_T$ ), já que foi coletado por um pletismógrafo de cinta torácica que, por princípio, mede variações de circunferência do tórax e portanto, indiretamente, do volume torácico. O sinal pletismográfico foi filtrado por um filtro *Butterworth* digital passa-baixas de quarta ordem com frequência de corte em 3 Hz, bidirecional (fase resultante igual a zero), para eliminar componentes espectrais fora da banda respiratória. O sinal correspondente à vazão respiratória foi calculado como a derivada numérica do sinal de volume, o qual foi utilizado para a detecção de semi-ciclos respiratórios, conforme a seção seguinte.

### III.1.3. Detecção dos ciclos respiratórios

O presente trabalho utilizou um algoritmo desenvolvido no Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP) para a detecção dos semi-ciclos respiratórios (BEDA et al.,

2007). O algoritmo possui 3 etapas: 1) Detecção de cruzamentos por zero; 2) Remoção de artefatos e 3) Edição manual.

### III.1.3.1. Detecção por cruzamentos por zero

Inicialmente, o sinal de vazão é transformado em um sinal binário, com INS e EXP representados por 1 e 0, respectivamente. A seguir, o sinal binário é derivado a fim de encontrar os inícios de INS e de EXP, sendo:

- 1 – Último ponto antes do início da INS
- 1 – Último ponto antes do início da EXP
- 0 – Não é uma transição

A Figura III.1 ilustra o processo de detecção de iINS e iEXP.

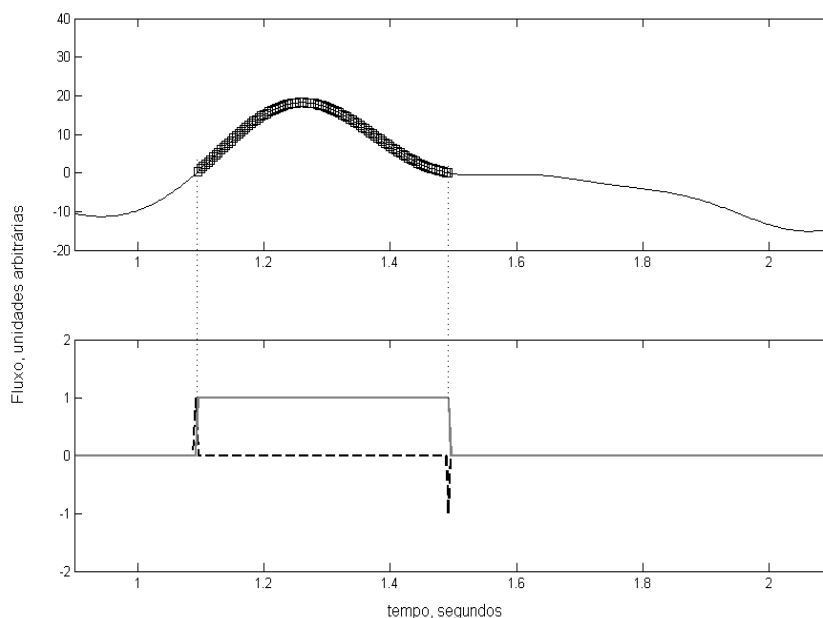


Figura III.1 – Representação do algoritmo de cruzamentos por zero. Painel superior, linha cheia: sinal de vazão; Quadrados: semi-ciclo inspiratório. Painel inferior, linha cheia: sinal binário, onde a INS é representada pelo valor 1 e a EXP por 0. Linha tracejada: derivada numérica do sinal binário. O pico positivo representa o início de uma INS e o negativo, o início de uma EXP.

### III.1.3.2. Remoção de artefatos

Dadas as características ruidosas do sinal de vazão, foi utilizado em seguida um algoritmo para remoção de artefatos, baseado em dois critérios de exclusão: limiar de volume e limiar de duração do semi-ciclo respiratório. As amostras do sinal de vazão em cada semi-ciclo foram integradas numericamente e o sinal resultante comparado a um limiar de volume estipulado; somente os semi-ciclos com volume superior ao limiar foram considerados. Além disso, uma duração mínima foi estipulada para os trechos candidatos a semi-ciclo. Os sinais de volume e vazão não são calibrados, portanto a escolha do valor de limiar de volume foi feita de forma empírica, tendo sido seu valor estipulado em 0,3 unidades arbitrárias. O limiar de comprimento do ciclo foi estipulado em 0,5 segundos.

### III.1.3.3. Edição manual

A detecção automática dos semi-ciclos respiratórios é passível de erros devidos aos ruídos do sinal respiratório e variações de padrão da ventilação (como suspiros, pausas ou tosse). Para eliminar ciclos detectados erroneamente, um processo de edição manual das transições detectadas foi utilizado, com base nos seguintes critérios:

- Relação entre os tempos INS e EXP (I:E) – foram considerados ciclos com relações  $T_I:T_E \leq$  a 1:3.
- As pausas ocorridas após iINS ou iEXP foram consideradas como parte do semi-ciclo que as continha.
- Trechos muito ruidosos, onde não era possível identificar as transições, foram marcados como sendo uma EXP. Esse critério foi estabelecido dado que

posteriormente foi empregado um critério de seleção dos melhores ciclos respiratórios baseado em seu comprimento, e ciclos muito longos foram eliminados.

#### III.1.4. Seleção dos ciclos respiratórios

Definiu-se que os ciclos respiratórios se iniciariam com uma inspiração. Excluíram-se 25% dos ciclos respiratórios, os 12,5% mais curtos e 12,5% mais longos. A Figura III.2 ilustra um exemplo de aplicação do critério de seleção para um dos voluntários, onde é possível observar a ocorrência de ciclos muito curtos e muito longos.

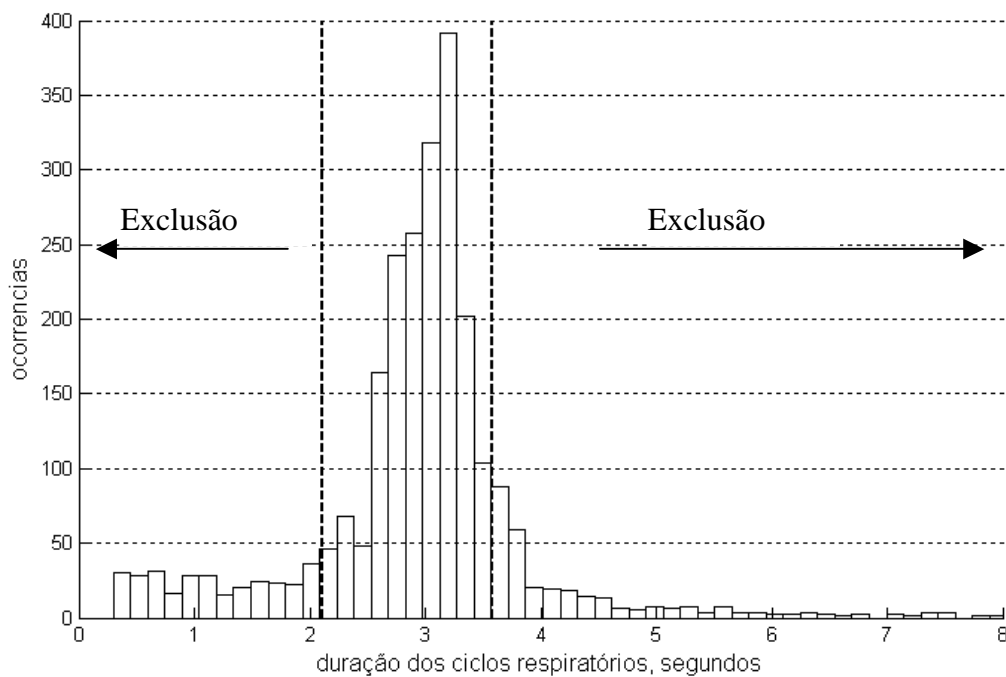


Figura III.2 – Seleção dos ciclos respiratórios. As barras: histograma da duração dos ciclos respiratórios; linhas tracejadas verticais: limites de exclusão dos ciclos mais curtos (12,5%) e mais longos (12,5%), à esquerda e à direita das linhas, respectivamente.

A fim de facilitar o entendimento, a partir desta seção o termo “ciclo respiratório” designará os ciclos que foram selecionados pelo processamento acima descrito.

## III.2. Processamento de sinais

### III.2.1. Parâmetros cardiorrespiratórios

A partir do sinal de volume foram calculados parâmetros ventilatórios, a saber: volume normalizado ( $V_N$ ), relação entre os tempos totais dispendidos em inspirações e expirações ( $T_I:T_E$ ) e FR instantânea, calculada ciclo-a-ciclo ( $FR_k$ ).

A Figura III.3 ilustra o resultado do processo de filtragem e de normalização do volume respiratório. A cada ciclo, o sinal normalizado de volume ( $V_N$ ) foi calculado subtraindo-se do sinal original o volume mínimo do ciclo e dividindo-se o sinal resultante pelo seu valor máximo.

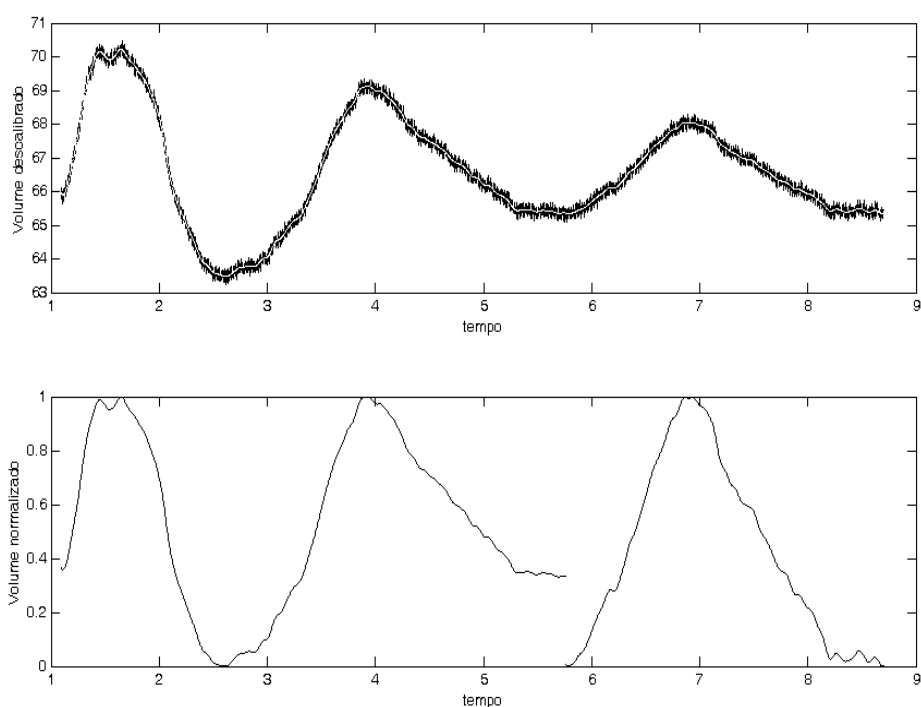


Figura III.3 – Filtragem e normalização do sinal de volume. Painel superior, linha preta cheia: sinal de volume oriundo da cinta pletismográfica; linha branca: sinal de volume filtrado. No painel inferior, linha preta: sinal de volume normalizado ciclo-a-ciclo.

A fim de se calcular  $T_I:T_E$  para cada indivíduo, computou-se o tempo total dispendido INS e na EXP:

$$TI_k = iExp_k - iINS_k \quad (III.2.1)$$

$$TE_k = iINS_{k+1} - iExp_k \quad (III.2.2)$$

onde  $TI_k$  é a duração da k-ésima INS;  $TE_k$  é a duração da k-ésima EXP;  $iExp_k$  é o instante do início da k-ésima expiração;  $iINS_k$  é o instante do início da k-ésima inspiração e  $iINS_{k+1}$  é o instante do início da k+1-ésima inspiração.

Em seguida calculou-se a relação entre os tempos totais dispendidos em inspirações e expirações:

$$T_I : T_E = \frac{\sum_{k=1}^n T_{I_k}}{\sum_{k=1}^n T_{E_k}} \quad (III.2.3)$$

A FR instantânea ( $FR_k$ ) do k-ésimo ciclo foi computada como segue:

$$FR_k = \frac{60}{iINS_{k+1} - iINS_k} \quad (III.2.4)$$

A partir do sinal de iR foram calculados o intervalo RR (RR) e a amplitude da arritmia sinusal respiratória (aASR).

O RR foi computado como a diferença entre valores consecutivos de iR:

$$RR_i = iR_{i+1} - iR_i \quad (III.2.5)$$

onde  $RR_i$  é o i-ésimo intervalo entre os picos das ondas R.

Uma medida da amplitude da ASR foi computada a cada ciclo respiratório como a diferença absoluta entre os intervalos RR máximo e mínimo:

$$aASR_k = RR \max_k - RR \min_k \quad (\text{III.2.6})$$

onde  $aASR_k$  é a amplitude da ASR no k-ésimo ciclo,  $RR \max_k$  é o intervalo RR máximo  $RR \min_k$  é o intervalo RR mínimo. Foram considerados para esse cálculo os intervalos RR que se iniciavam e finalizavam dentro do ciclo respiratório analisado.

Para cada voluntário computaram-se os valores medianos de FR, RR e aASR (FRm, RRm e aASRm, respectivamente).

### III.2.2. RI

Uma medida básica utilizada no presente trabalho representa o intervalo entre cada batimento e o ciclo respiratório seguinte (RI):

$$RI_{-n} = |iR_i - iINS_{k+1}|, \forall iINS_k < iR_i < iINS_{k+1} \quad (\text{III.2.7})$$

onde  $RI_{-n}$  é o intervalo entre o i-ésimo batimento e o início do ciclo respiratório seguinte;  $n$  é o índice do batimento dentro do ciclo, sendo 1 quando se trata do batimento pré-inspiratório, 2 quando o penúltimo batimento anterior a inspiração e assim sucessivamente;  $iR_i$  é o instante do i-ésimo batimento cardíaco;  $iINS_k$  é o instante do início da k-ésima INS.

Da série  $RI_n$  computou-se a mediana de todos os  $RI_1$  ( $RI_{1m}$ ).

#### III.2.2.1. Sincrogramas

Os  $RI_n$  foram analisados usando-se a técnica dos sincrogramas, que consiste em apresentar graficamente a posição relativa do batimento dentro de cada ciclo

respiratório. No presente trabalho, os gráficos apresentaram pontos cujas abscissas representaram o instante  $iR$  do batimento e cujas ordenadas representaram os respectivos intervalos  $RI$ .

### III.2.2.2. Histogramas

Além do sincrograma, os histogramas dos valores de  $RI$  foram gerados para cada voluntário. A fim de poder comparar os histogramas entre os voluntários, os histogramas foram limitados a valores de  $RI$  entre 0 e 7 segundos, com classes de amplitude de de 0,1 s. Adicionalmente, o  $RI_1$  foi utilizado como índice de acoplamento e cálculo da entropia de Shannon.

A hipótese de que haveria zonas preferenciais para a ocorrência de batimentos foi testada pelo cômputo das incidências de batimentos na  $INS$ , da  $EXP$  e também em função do volume normalizado. Inicialmente, calculou-se em que fração de tempo em relação à duração total da  $INS$  ( $iRins$ ) e da  $EXP$  ( $iRexp$ ) ocorreu cada batimento:

$$iRins = \frac{iR_j - iINS_k}{iEXP_k - iINS_k}, \forall iINS_k < iR_j < iEXP_k \quad (III.2.8)$$

$$iRexp = \frac{iR_j - iEXP_k}{iINS_{k+1} - iEXP_k}, \forall iEXP_k < iR_j < iINS_{k+1} \quad (III.2.9)$$

onde  $iRins$  é o intervalo de cada batimento em relação ao início da  $k$ -ésima  $INS$  normalizado pela duração do ciclo respiratório correspondente;  $iINS_k$  é o instante do início da  $k$ -ésima  $INS$ ;  $iEXP_k$  é o instante do início da  $k$ -ésima  $EXP$ ;  $iRexp$  é a posição normalizada de cada batimento em relação ao início da  $k$ -ésima  $EXP$ .



Em seguida construiu-se o histograma de  $iR_{ins}$  e  $iR_{exp}$ , dividindo-se a duração da INS e da EXP em 10 partes iguais. Levando-se, portanto, em consideração a normalização da duração da INS e EXP, foram calculadas as ocorrências de batimentos em cada faixa de 10% da duração da INS e da EXP, respectivamente. Essas ocorrências foram divididas pelo número total de batimentos, transformando as ocorrências em incidências relativas de batimentos em cada faixa de 10% da INS e da EXP. Objetivando tornar a nomenclatura mais simples,  $iR_{ins}$  e  $iR_{exp}$  serão denominados coletivamente  $I_{trans}$ , sendo as faixas referentes à INS indo de  $-1$  a  $0$  e as referentes à EXP de  $0$  a  $1$ . É válido lembrar que  $-1$  e  $1$  representam  $iINS_k$  e  $iINS_{k+1}$ , respectivamente, e que  $0$  representa  $iEXP$ .

Mudando a referência do tempo para o volume, calculou-se para cada  $iR$  o seu respectivo valor de  $V_N$  ( $iR_{vol}$ ). Os valores de  $V_N$  variam de  $0$  a  $1$ , portanto, ao se calcular o histograma de 10 classes de  $iR_{vol}$ , computa-se a ocorrência de batimentos em cada faixa de 10% de  $V_N$ . Ao final desse processo a ocorrência em cada faixa foi dividida pelo número total de batimentos, resultando na incidência de batimentos em função do volume ( $I_{vol}$ ). A Figura III.6 ilustra o processo acima descrito, ressaltando os  $iR_{vol}$  e a divisão do  $V_N$  em faixas de 10%, em um voluntário representativo. Essa figura representa o cálculo de um histograma para 3 ciclos respiratórios. Além dessas medidas, calculou-se também a fração de batimentos ocorridos durante a inspiração. Para tanto, calculou-se a ocorrência de batimentos na INS. Essa ocorrência foi dividida pelo total de batimentos, gerando a incidência de batimentos ocorridos na INS ( $I_{ins}$ ).

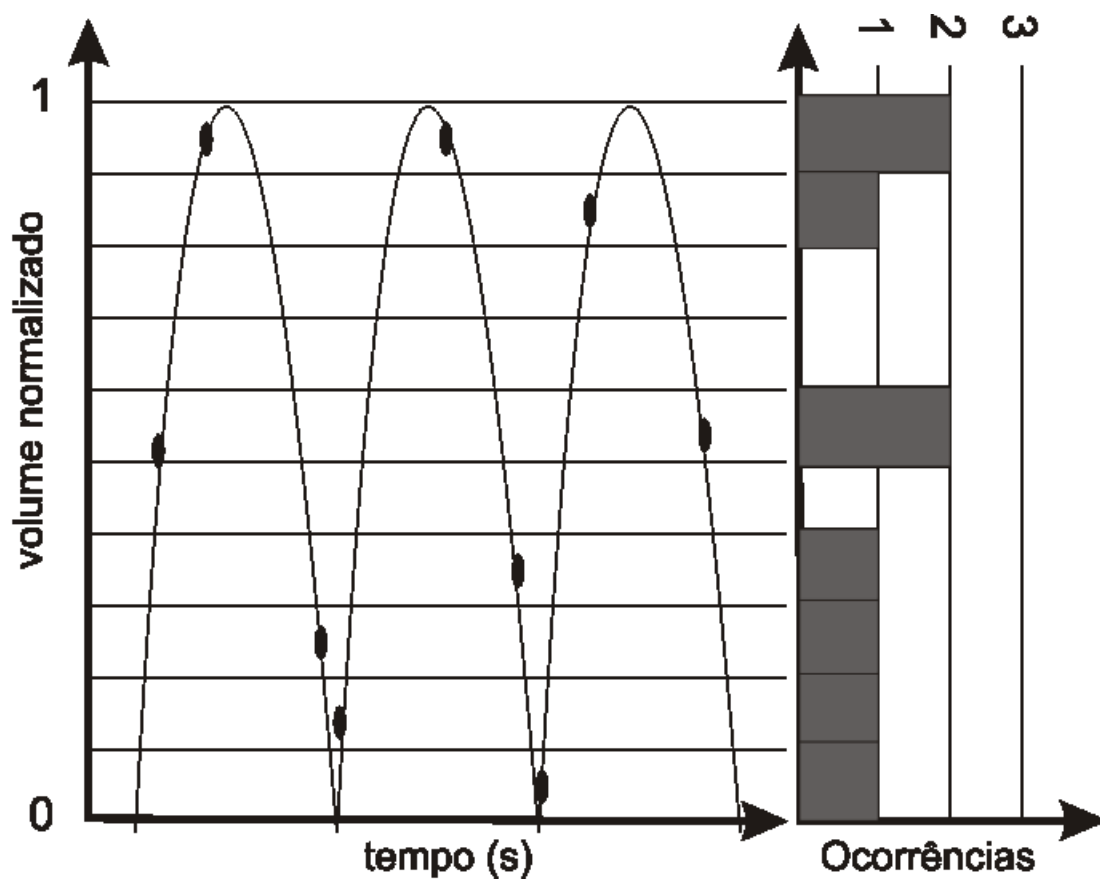


Figura III.6. Exemplo do método de cálculo da incidência de batimentos ao longo do VN. Linhas pretas:  $V_N$ ; círculos: valor de  $V_N$  no instante de cada batimento cardíaco. Ao lado a representação de um histograma que computa a ocorrência de batimentos em cada faixa de volume.

### III.2.3. Entropia relativa de Shannon

Para calcular a entropia de Shannon relativa (SH), utilizou-se uma janela móvel de comprimento  $N=40$  ciclos respiratório e para cada janela computou-se um histograma de  $RL_1$  com  $M=10$  classes. Os histogramas foram limitados entre 0 e a média dos RR imediatamente anteriores e posteriores aos iINS dentro da janela, e SH foi calculado tal qual descrito nas equações II.1, II.2 e II.3.

### III.3. Estatística

A análise estatística objetivou testar se há zonas preferenciais para a ocorrência de batimentos na inspiração e a altos volumes, e comparar se há diferença entre grupos jovens e idosos.

#### III.3.1. Parâmetros cardiorrespiratórios

Os parâmetros cardiorrespiratórios FR<sub>m</sub>, RR<sub>m</sub>, aASR<sub>m</sub> e RI<sub>1m</sub> foram comparados entre os grupos jovens e idosos, por um teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon (p<0,05). A correlação entre parâmetros FR<sub>m</sub>, RR<sub>m</sub>, aASR<sub>m</sub>, RI<sub>1m</sub> e SH% foi calculada pela correlação de Spearman.

#### III.3.2. Incidências

O cálculo das incidências esperadas caso a distribuição dos batimentos dentro do ciclo respiratório fosse aleatória, foi computada como a razão entre o tempo dispendido em inspirações e o tempo total (IA<sub>ins</sub>):

$$IA_{ins} = \frac{\sum_{k=1}^n T_{Ik}}{T_{total}} \quad (III.3.1)$$

e em cada faixa de 10% do V<sub>N</sub> (IA<sub>vol</sub>) e da duração da INS (III.3.2) e da EXP (III.3.3):

$$IA_{trans} = \frac{1}{10} \cdot \frac{\sum_{k=1}^n T_{Ik}}{T_{total}} \quad (III.3.2)$$

$$IA_{trans} = \frac{1}{10} \cdot \frac{\sum_{k=1}^n T_{Ek}}{T_{total}} \quad (III.3.3)$$

Objetivando obter um índice que expressasse a concentração de batimentos em zonas preferenciais, foi computada a diferença entre cada incidência e sua respectiva incidência, computada com um modelo de independência (IA<sub>ins</sub>, IA<sub>vol</sub>, IA<sub>trans</sub>):

$$\Delta I_{ins} = I_{ins} - IA_{ins} \quad (III.3.4)$$

$$\Delta I_{vol} = I_{vol} - IA_{vol} \quad (III.3.5)$$

$$\Delta I_{trans} = I_{trans} - IA_{trans} \quad (III.3.6)$$

onde  $\Delta I_{ins}$ ,  $\Delta I_{vol}$ ,  $\Delta I_{trans}$  representam a diferença entre as incidências reais e as calculadas com o modelo de independência.

A fim de testar se as incidências reais de cada um dos 40 voluntários foi significativamente diferente da incidência computada para o modelo de independência, utilizou-se um teste t para a diferença entre médias ( $\alpha < 0,05$ ), tendo como hipótese nula que as diferenças definidas pelas equações III.3.4 a III.3.6 fossem nulas.

### III.3.3. RL<sub>1</sub> e SH

A fim de testar se os parâmetros RL<sub>1</sub> e SH satisfazem a hipótese nula de aleatoriedade da distribuição de batimentos, utilizou-se um método baseado na gênese de séries impostoras. As séries impostoras foram geradas a partir de um modelo autoregressivo da série de intervalos RR de cada voluntário. Para tal, visando a corrigir valores extremos, inicialmente os intervalos RR originais foram editados, removendo-se intervalos 20% maiores ou menores que o valor médio de RR e substituindo-os pelo

próprio valor médio. Após a edição, a série impostora foi calculada utilizando-se o modelo autorregressivo:

$$x_i = \bar{x} + \sum_{j=1}^m a_j (x_{i-j} - \bar{x}) + \xi \quad (\text{III.3.8})$$

onde  $x_i$  representa o RR simulado,  $\bar{x}$  representa a média do RR original,  $a_j$  representam os coeficientes do modelo autorregressivo estimado pelo método de covariância (SEIDEL, HERZEL, 1998),  $m$  é a ordem do modelo autorregressivo (usou-se aqui  $m=3$ ) e  $\xi$  é um ruído branco gaussiano com potência estimada conjuntamente com os coeficientes do modelo.

O modelo acima descrito resulta em uma série RR que preserva a média e o espectro de potência autoregressivo da série RR editada, porém com fase aleatória. Os iINS e iEXP originais foram mantidos. A partir de cada série impostora, foram calculados os parâmetros  $RL_1$  ( $RL_1\text{sim}$ ) e SH ( $\text{SHsim}$ ), de forma idêntica ao descrito para as séries reais. Foram computadas 1000 séries impostoras para cada indivíduo, e estabeleceram-se os intervalos de confiança de 95% para cada um dos parâmetro.

Em relação à SH, as séries impostoras resultaram em 1000  $\text{SHsim}$  com mesmo número de pontos de SH. Portanto, calculou-se o intervalo de confiança de 95% a cada ponto. Os trechos de SH fora dos limites do intervalo de confiança de 95% foram considerados significativamente diferentes do modelo de independência (MI). Como medidas adicionais calcularam-se a mediana de  $\text{SHsim}$  ( $m\text{SHsim}$ ) e a porcentagem do pontos abaixo do limite inferior do intervalo de confiança de 95% ( $\text{SH}\%$ ).

A fim de homogeneizar a nomenclatura, o termo “modelo de independência” (MI) foi empregado para todos os casos em que se simulou a aleatoriedade da distribuição dos batimentos (IAins, IAvol, IAtans, séries impostoras geradas pelo modelo autorregressivo).

## IV. RESULTADOS

### IV.1. Parâmetros cardiorrespiratórios

A Tabela I resume os parâmetros cardiorrespiratórios dos grupos de jovens ( $25,95 \pm 4,31$  anos) e idosos ( $74,55 \pm 4,4$  anos) do *Fantasia*. O ANEXO A apresenta os parâmetros cardiorrespiratórios individuais.

**Tabela I** – Resumo dos parâmetros cardiorrespiratórios.

<b>Voluntários</b>	<b>FRm (ipm)</b>	<b>Ti:TE</b>	<b>RRm (s)</b>	<b>aASRm (s)</b>	<b>RI<sub>1</sub>m (s)</b>
Fantasia	$17,36 \pm 3,32$	$0,60 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,17$	$0,06 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,08$
Idosos	$17,77 \pm 2,44$	$0,59 \pm 0,1$	$1,06 \pm 0,15$	$0,03 \pm 0,02^*$	$0,43 \pm 0,11$
Jovens	$16,94 \pm 2,44$	$0,61 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,15$	$0,09 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,07$

FRm: frequência respiratória mediana; Ti:TE: mediana da relação entre o tempo INS e o tempo EXP; RRm: intervalo RR mediano; aASRm: amplitude mediana da arritmia sinusal respiratória; RI<sub>1</sub>m: intervalo mediano entre o BPI e o início da inspiração. Todos os resultados foram expressos em valores médios e desvio padrão. (\*  $p < 0,05$ )

Entre os grupos, só a aASR apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A Figura IV.1 ilustra os resultados das Tabela I. Observa-se que, além da menor aASR, o grupo dos idosos apresentou menor dispersão dos valores de aASR.

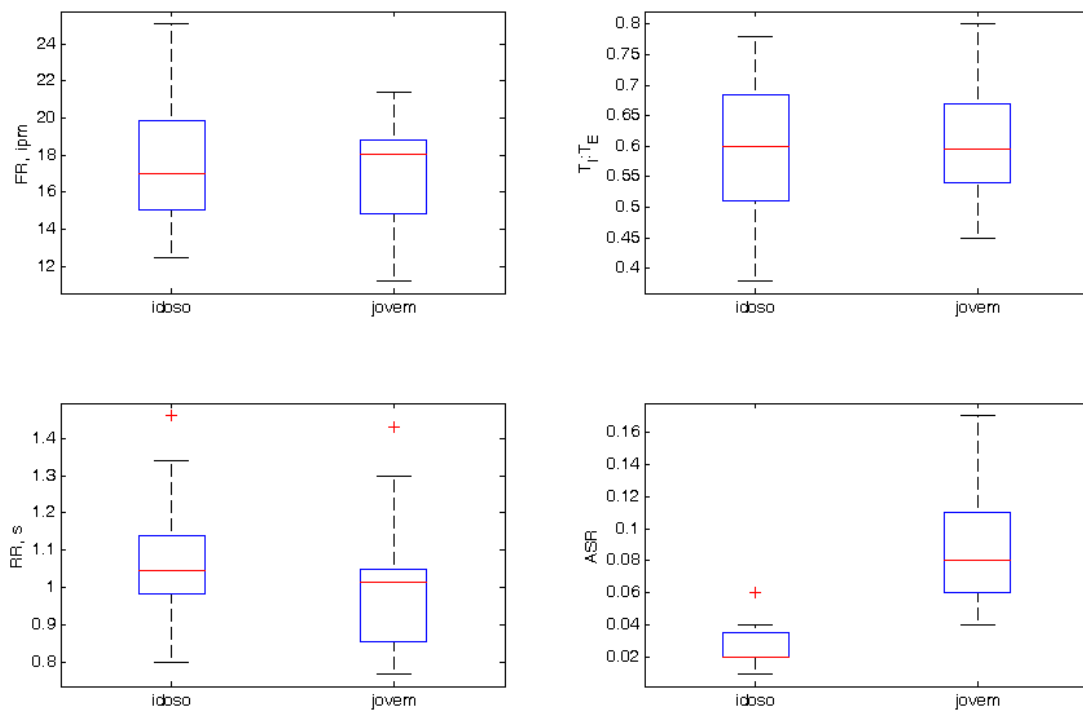


Figura IV.1 - *Boxplot* dos parâmetros apresentados na Tabela I. FR: frequência respiratória; TI:TE: relação entre o tempo total dispendido na INS na EXP; RR: intervalo entre os picos de onda R e aASR é amplitude da arritmia sinusal respiratória.

Os resultados encontrados para o  $RL_{1m}$  entre os grupos jovens e idosos mostram que, apesar de não existir diferença significativa, há um comportamento distinto entre os grupos em relação à dispersão dos dados. O  $RL_{1m}$  é mais heterogêneo no grupo idoso, como ilustra a Figura IV.2.

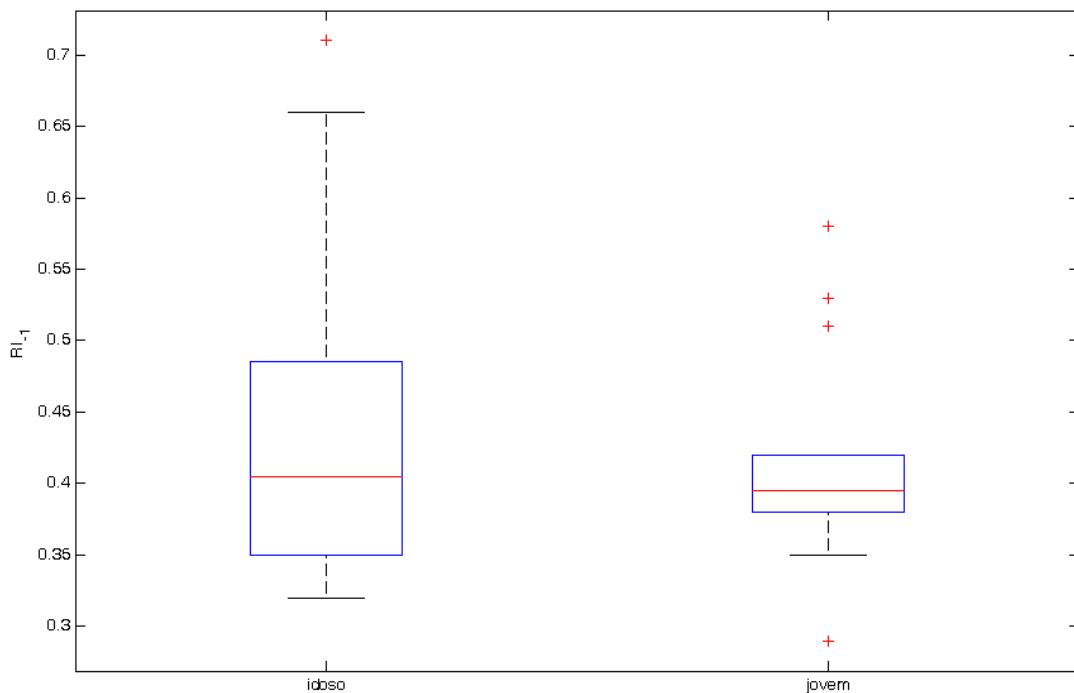


Figura IV.2– *Boxplot* dos  $RI_{1m}$  .

## IV.2. Acoplamento cardiopulmonar

As Figuras IV.3 e IV.4 trazem exemplos do comportamento observado com os métodos qualitativos (sincrograma e histograma) e quantitativos (SH) do AC para dois indivíduos, um com acoplamento e outro sem acoplamento. No sincrograma da Figura IV.3 identificam-se 4 bandas horizontais bem definidas. Por outro lado, para o indivíduo representado na Figura IV.4, a identificação das bandas horizontais não é tão evidente, embora elas existam. Nos histogramas das Figuras IV.3 e IV.4 observam-se 3 regiões com altas concentrações de batimentos. No entanto, essas regiões são mais evidentes na Figura IV.3. Em relação ao SH, observa-se que o indivíduo da Figura IV.3 possui mais períodos abaixo do intervalo de confiança de 95% em relação ao indivíduo da Figura IV.4. O ANEXO B apresenta os métodos qualitativos e quantitativos para cada voluntário.



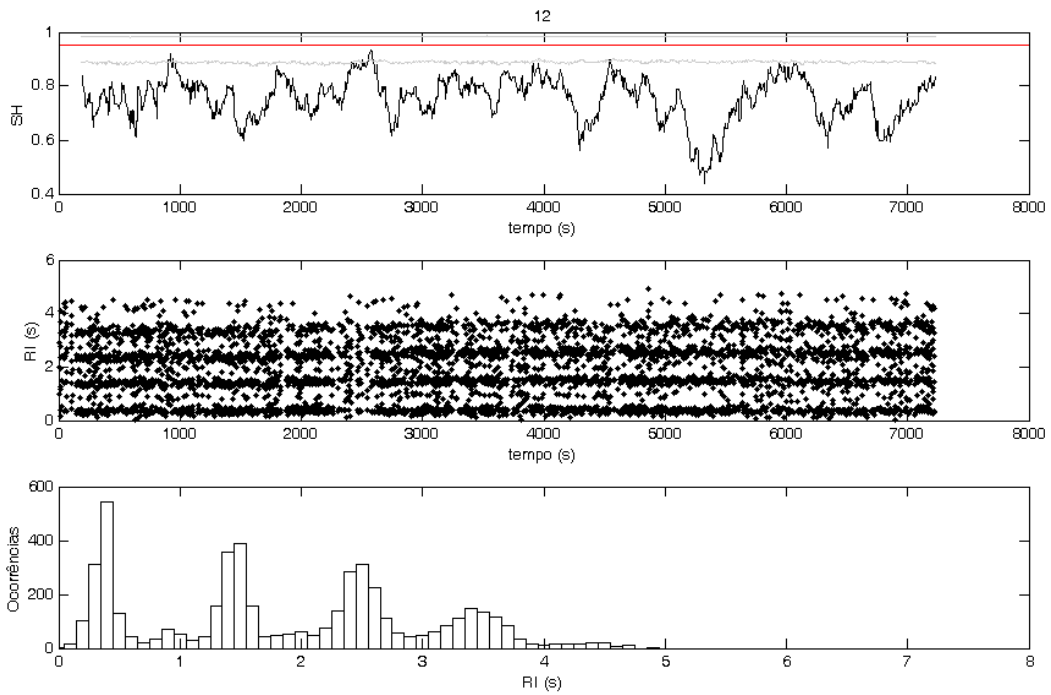


Figura IV.3 – Comparação entre os métodos de análise do AC para um indivíduo com longos períodos em AC. A correspondência entre o métodos é observada, já que quando grande parte do sinal de SH fica abaixo do intervalo de confiança (painel superior), observam-se bandas horizontais no sincrograma (painel intermediário) e no histograma (painel inferior) há presença de picos de ocorrência de batimentos.

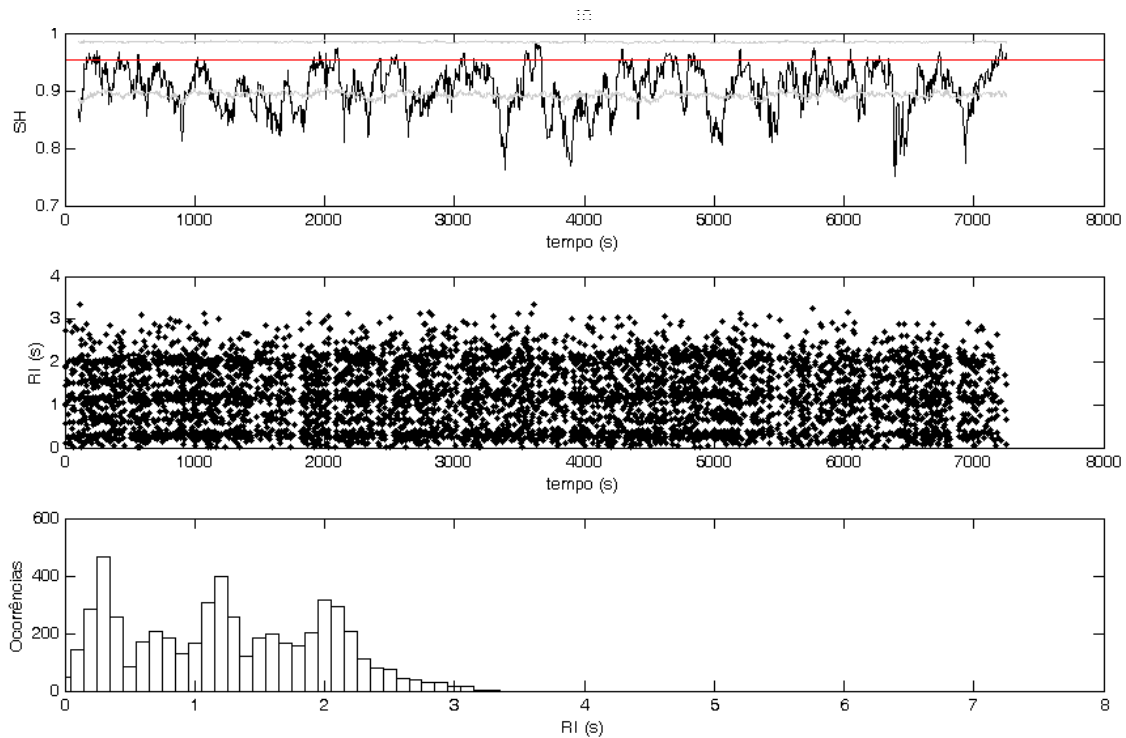


Figura IV.4 – Comparação entre os métodos de análise do AC para um indivíduo com períodos curtos em AC. A correspondência entre o métodos é observada, já que quando grande parte do sinal de SH fica contido no intervalo de confiança (painel superior), as bandas no sincrograma (painel intermediário) não são evidentes e no histograma (painel inferior) os picos de ocorrência de batimentos são menos definidos

Analisando os histogramas para cada voluntário (ANEXO B), observa-se que na maioria dos casos há uma alta concentração de RI na região entre 0 e 1 s, tendência que também foi observada ao se computar um histograma de RI para todos os voluntários (Figura IV.5). Essa alta concentração de batimentos ocorre com mediana igual a 0,42 s

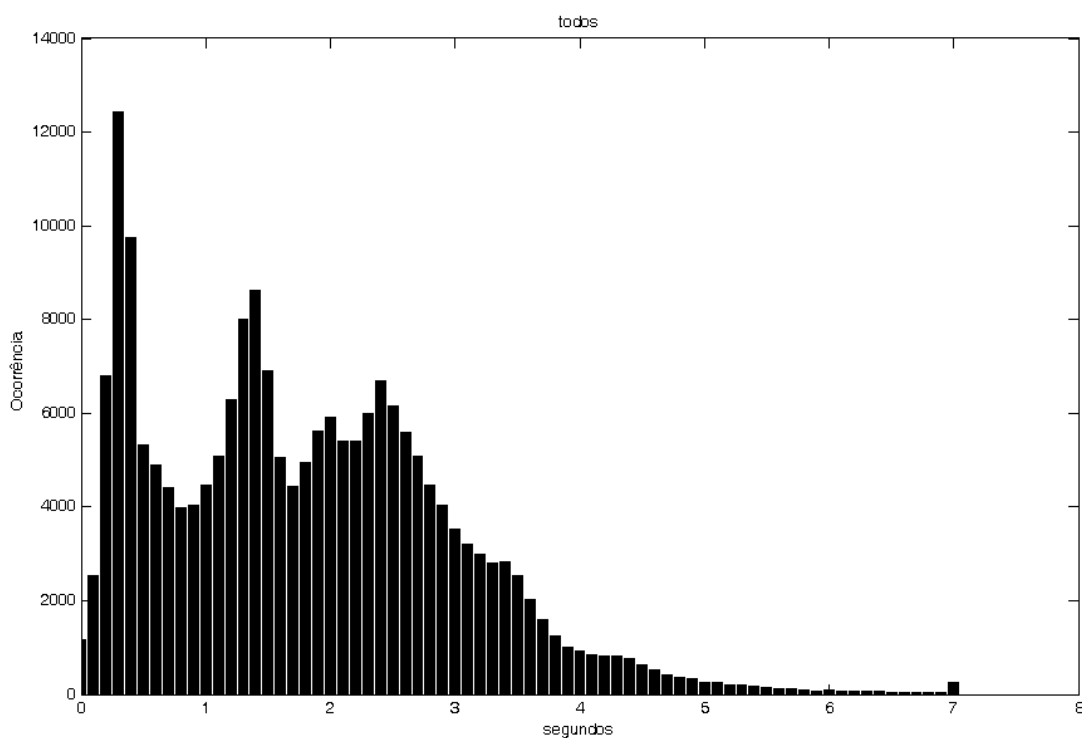


Figura IV.5– Histograma de RI para todos os voluntários. A região correspondente ao batimento pré-inspiratório foi a que apresentou pico mais evidente.

A alta concentração dos BPI apresentada na Figura IV.5 pode ser observada nos resultados de  $\Delta I_{trans}$  (Figura IV.6), havendo um pico de batimentos entre 80 e 90% da duração da EXP, com valor médio de 4,5% (diferença entre a fração média real (10,83%) e a calculada pelo MI (6,29%). Esse resultado indica que em média há 78,15% a mais de batimentos no fim da EXP do que o calculado para MI. Os intervalos entre 0 e 20% da duração da INS, indicado na Figura IV.6 pelo intervalo -1 e -0,8, apresentaram  $\Delta I_{trans}$  de -1,1% e -0,8%, sugerindo ausência de batimentos no início da INS.

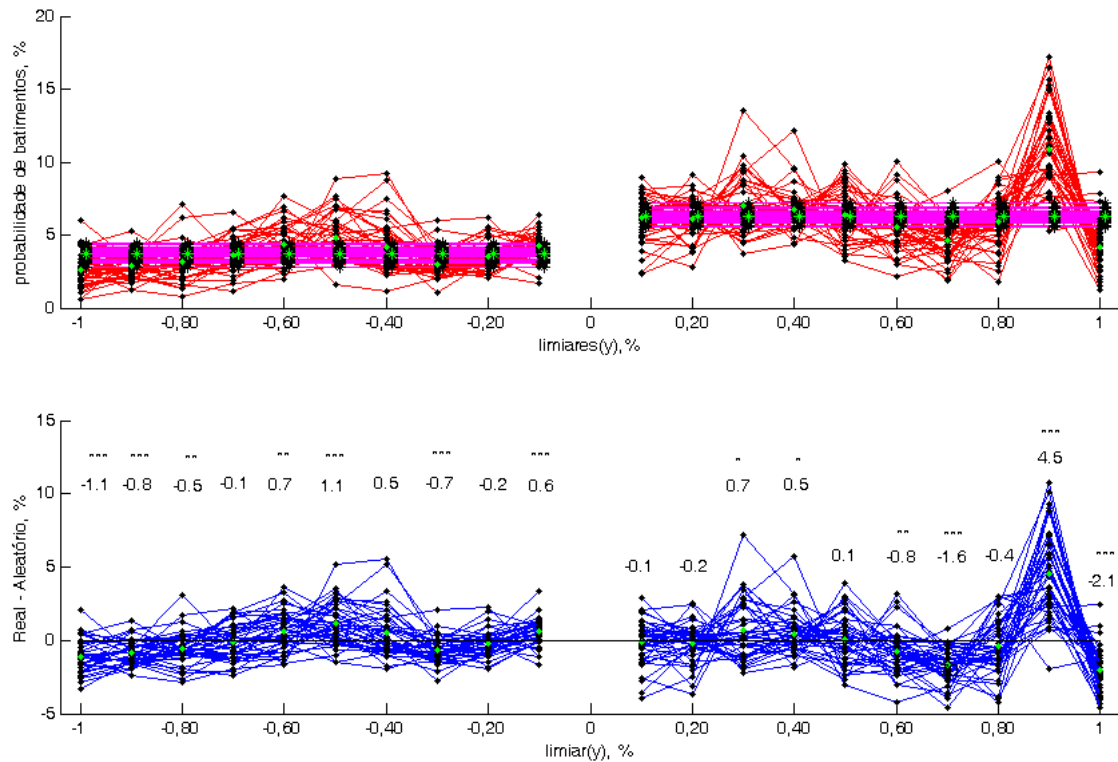


Figura IV.6 – Painel superior, linhas vermelhas de -1 a 1: Itrans para cada sujeito, linhas rosas de -1 a 1:  $\Delta Itrans$ , losangos pretos: média de Itrans para cada voluntário, círculos verdes: média de Itrans para todos os voluntários. No painel inferior, linhas azuis: média da diferença entre Itrans-IAtrans ( $\Delta Itrans$ ) para cada voluntário, ciclos verdes: média de  $\Delta Itrans$ . Os asteriscos na parte superior do gráfico marcam o valor p para o teste t: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Esse resultado é reforçado ao se observar que  $\Delta Iins$  foi de -0,6%, ou seja, em valores médios  $Iins=36,43\%$  e  $IAins=37,05\%$  ( $p < 0,05$ ). Esse resultado indica que, em média, a ocorrência de batimentos na INS foi 1,7% menor do que se os batimentos fossem distribuídos aleatoriamente dentro do ciclo respiratório. Esse resultado é representado no histograma da distribuição dos batimentos ocorridos na INS e na EXP apresentado na Figura IV.7, onde percebe-se que os batimentos ocorrem mais na EXP (não houve normalização da duração da EXP). Entre os grupos não houve diferença significativa para  $\Delta Itrans$  e  $\Delta Iins$ .

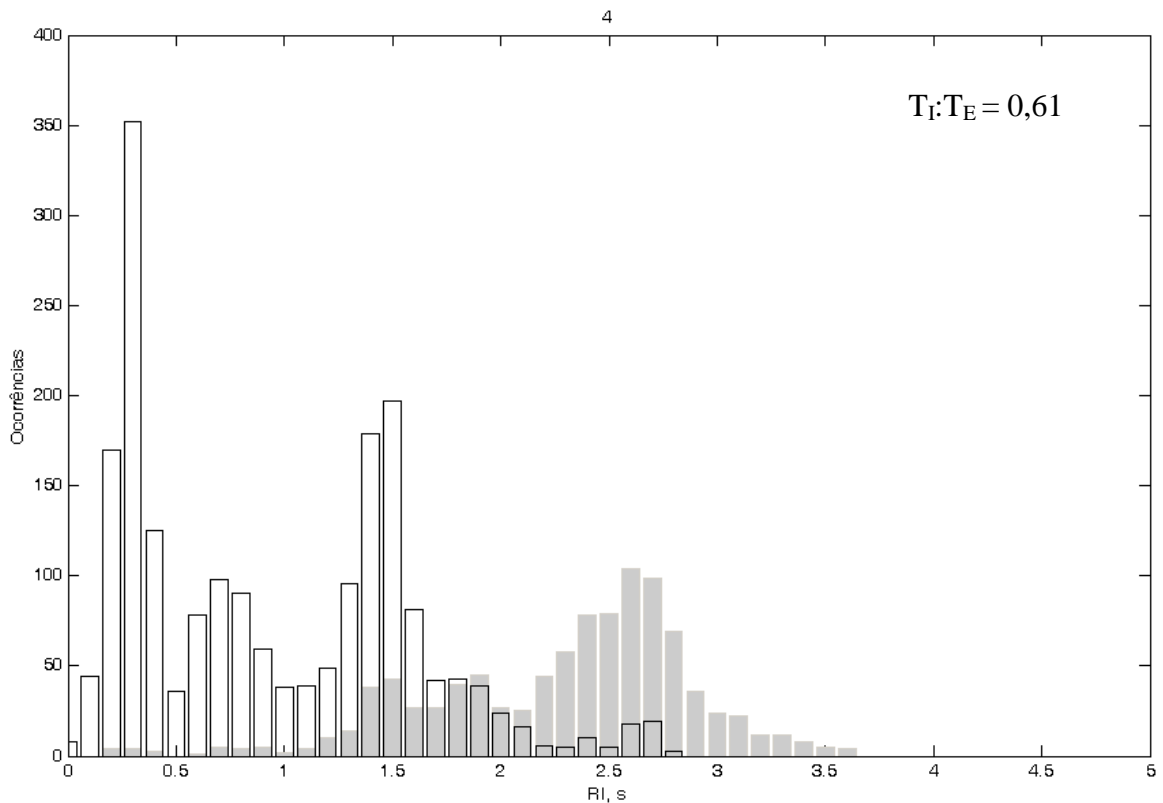


Figura IV.7 – Distribuição dos batimentos na inspiração e expiração para um indivíduo representativo (4). As barras com contorno preto representam a ocorrência de batimentos na EXP, as barras em cinza representam a ocorrência de batimentos na INS,  $T_I:T_E$  representa a proporção entre o total do tempo na inspiração e na expiração.

Os resultados até aqui apresentados indicam que há alta concentração de batimentos no fim da expiração, porém nada dizem a respeito do instante em que os BPI ocorreram em relação à INS. A Figura IV.8 resume os resultados encontrados para a comparação entre a  $RI_{1m}$  e  $RI_{1msim}$ , para o *Fantasia* dos grupos idosos e jovens. No *Fantasia*, o  $RI_{1m}$  tendeu a ser menor que  $RI_{1msim}$ , sendo a diferença entre eles significativa para 35 dos 40 voluntários. Dentre os 35 voluntários que apresentaram diferenças significativas, em 32 o  $RI_{1m}$  foi menor que  $RI_{1msim}$ , e foi maior para os voluntários 9, 27 e 35. Os resultados de  $RI_1$  mostram que em 32 voluntários (80%) o BPI ocorre mais próximo da inspiração do que o esperado pelo MI.

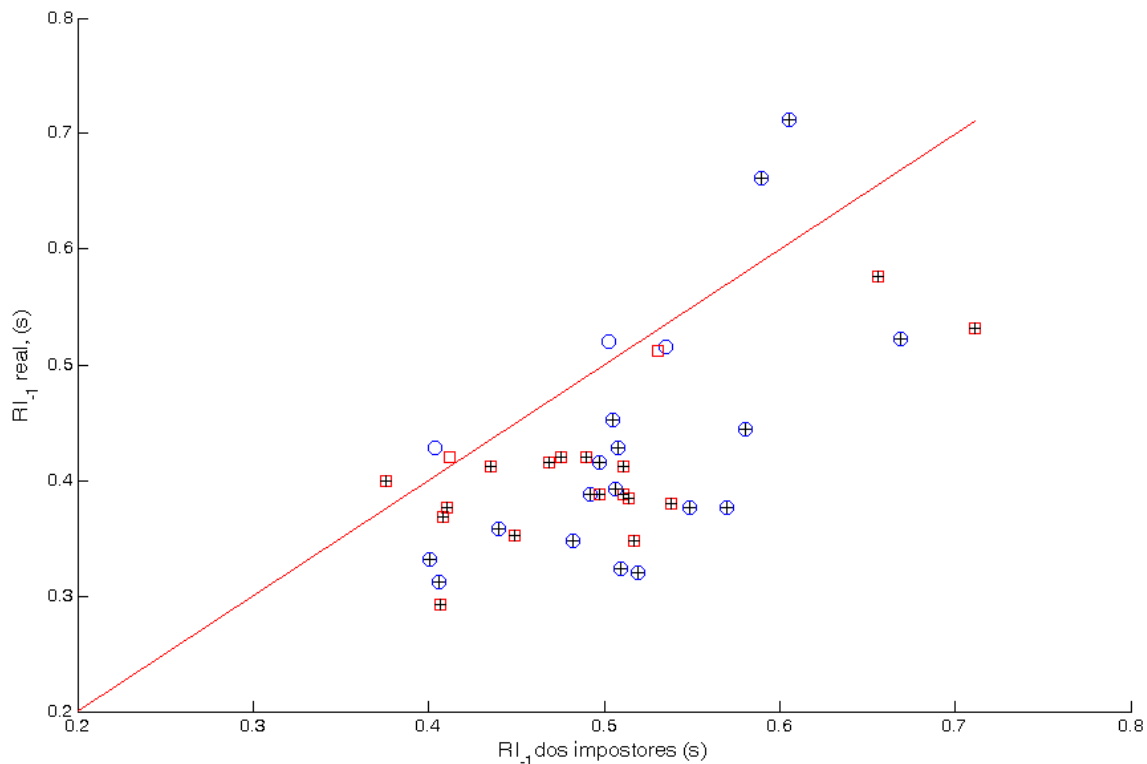


Figura IV.8 Comparação entre as medianas das distribuições de  $RI_{1sim}$  e  $RI_{1m}$  para todos os voluntários e experimentos. As abscissas representam a média dos 1000  $RI_{1sim}$  obtidos por simulação, as ordenadas representam a média dos  $RI_{1m}$  (real). A reta: reta de identidade; círculos: idosos; quadrados: jovens e as cruzes: identificam os voluntários para os quais o teste Monte Carlo da  $RI_{1m}$  apontou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

As Figuras IV.5, IV.6, IV.7 e IV.8 sugerem que há uma região preferencial para a ocorrência de batimentos, no fim da expiração, e que os BPI ocorrem mais próximo à INS do que o mensurado no MI. No entanto, quando se analisa se há zonas preferenciais para ocorrência de batimentos em função do volume (Figura IV.9) nota-se que a baixos volumes ( $< 10\% V_N$ ) há uma tendência de supressão de batimentos ( $\Delta Ivol = -3,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), o que significa uma queda de cerca de 17,9%. Ao longo das outras faixas de volume, só a fração correspondente a 0,6 e 0,7 de  $V_N$  apresentou um resultado com nível de significância semelhante ( $\Delta Ivol = 1,2\%$ ,  $p < 0,001$ ), porém dessa vez positivo. É válido observar que o resultado de  $\Delta Ivol = -3,3\%$  é bem consistente entre os indivíduos, porém o resultado de  $\Delta Ivol = 1,2\%$  é influenciado por um *outlier*. Entre os grupos não houve diferença estatisticamente significativa.

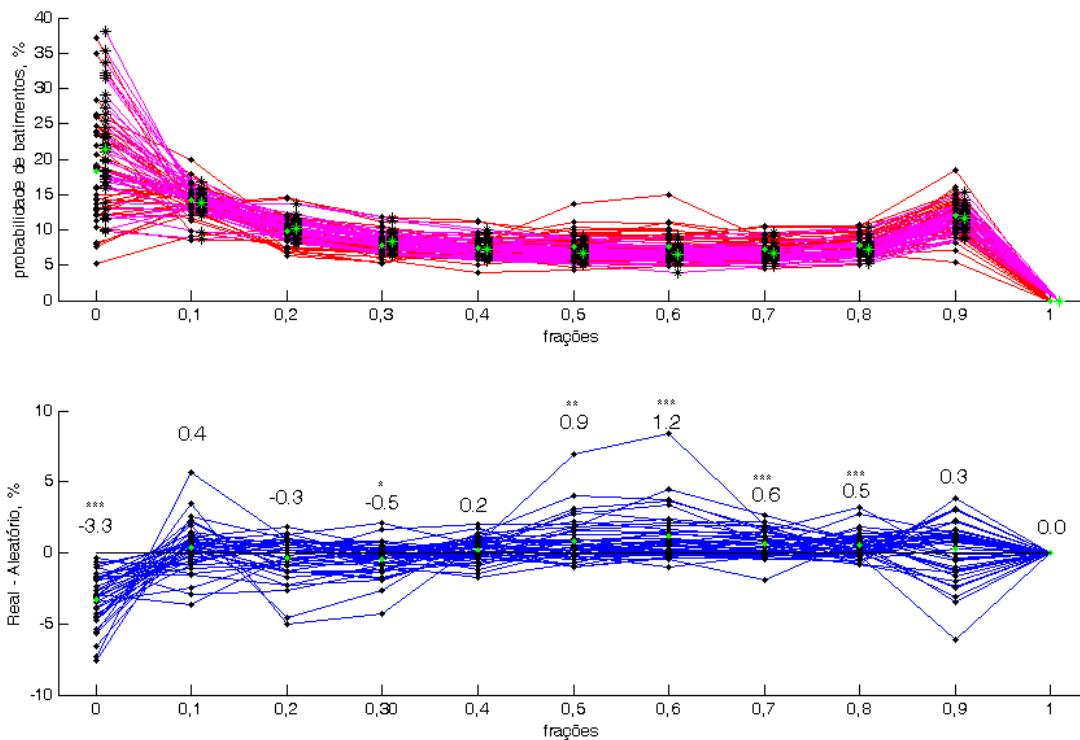


Figura IV.9 – Painel superior, linhas vermelhas: Ivol em função das frações de  $V_N$  para todos os voluntários, linhas rosas: IAvol para todos os voluntários, losangos pretos: média de Ivol para cada voluntário, círculos verdes: média de Ivol para cada fração para todos os voluntários. Painel inferior, linhas azuis: diferenças entre o Ivol e o IAvol para cada voluntário, círculos verdes: média da diferença em questão, expressos abaixo das linhas azuis. Os asteriscos na parte superior do gráfico marcam o valor p para o teste t. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Os resultados de SH revelaram que todos os voluntários apresentaram períodos em que o SH foi menor que o limite inferior do intervalo de confiança de 95%. No entanto, entre os voluntários os períodos em AC variaram entre 1,67% a 98,75% (Figura IV.10) com média de  $46,12 \pm 28,85\%$ . O ANEXO B mostra o comportamento de SH para cada voluntário.

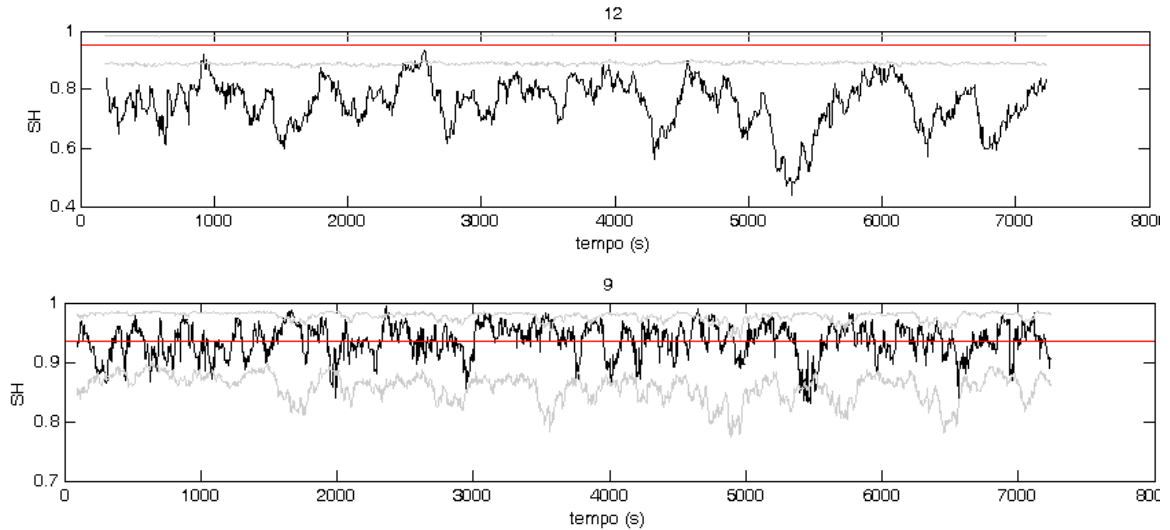


Figura IV.10 – Comparação entre a entropia relativa de Shannon (SH) e os limites do intervalo de confiança de 95% para dois indivíduos, um com longos períodos em AC (painel superior) e outro com curtos períodos em AC (painel inferior). A linha contínua em preto: SH do sinal real; linhas em cinza: os limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% e a reta em preto: mediana das mSHsim.

O SH% foi significativamente diferente entre os grupos ( $p < 0,01$ ), sendo de 57,72% ( $\pm 28,45\%$ ) para os jovens e de 34,53% ( $\pm 24,84\%$ ) para os idosos, como ilustra a Figura IV.11.

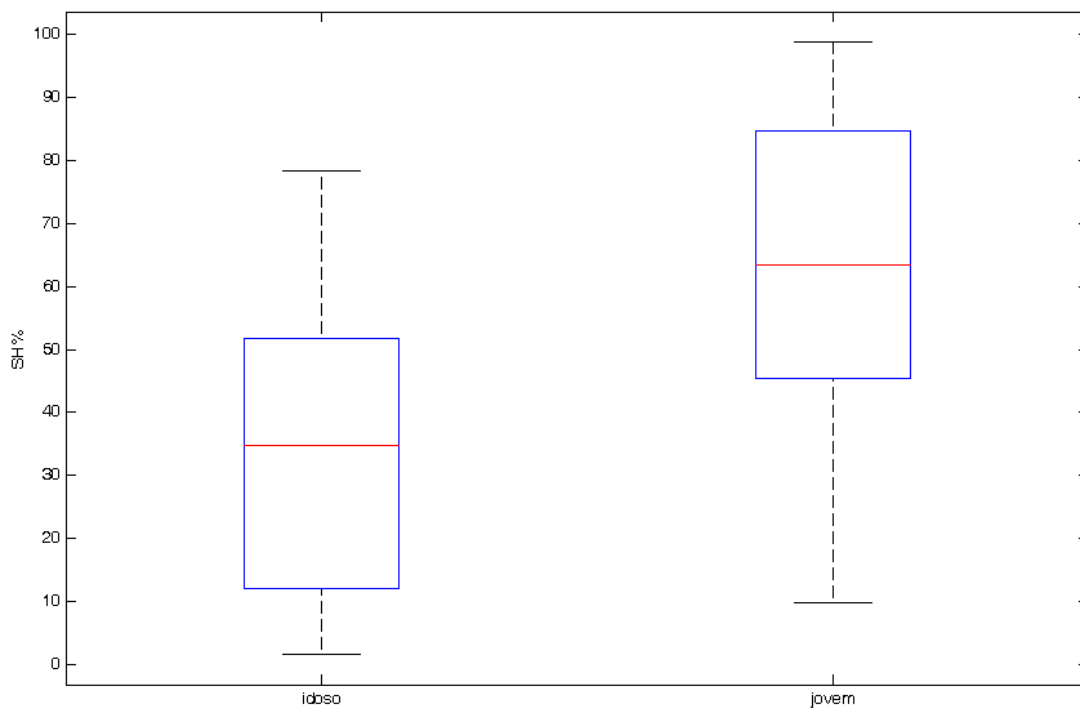


Figura IV.11 – *Boxplot* de SH% para os grupos idosos e jovens.

### IV.3. Correlação entre os parâmetros cardiorrespiratórios

A Figura IV.12 apresenta as correlações entre os parâmetros da Tabela I e SH%, para todos o voluntários do *Fantasia*. Foram encontradas correlações significativas entre FR e aASR ( $r=-0,43$   $p=0,004$ ), FR e TI:TE ( $r=0,37$ ,  $p=0,01$ ), FR e SH% ( $r=-0,35$ ,  $p=0,02$ ), RR e  $RI_{1m}$  ( $r=0,68$ ,  $p<0,001$ ), aASR e SH% ( $r=0,53$ ,  $p=0,004$ ) e  $RI_{1m}$  e SH% ( $r=0,44$ ,  $p=0,003$ ).

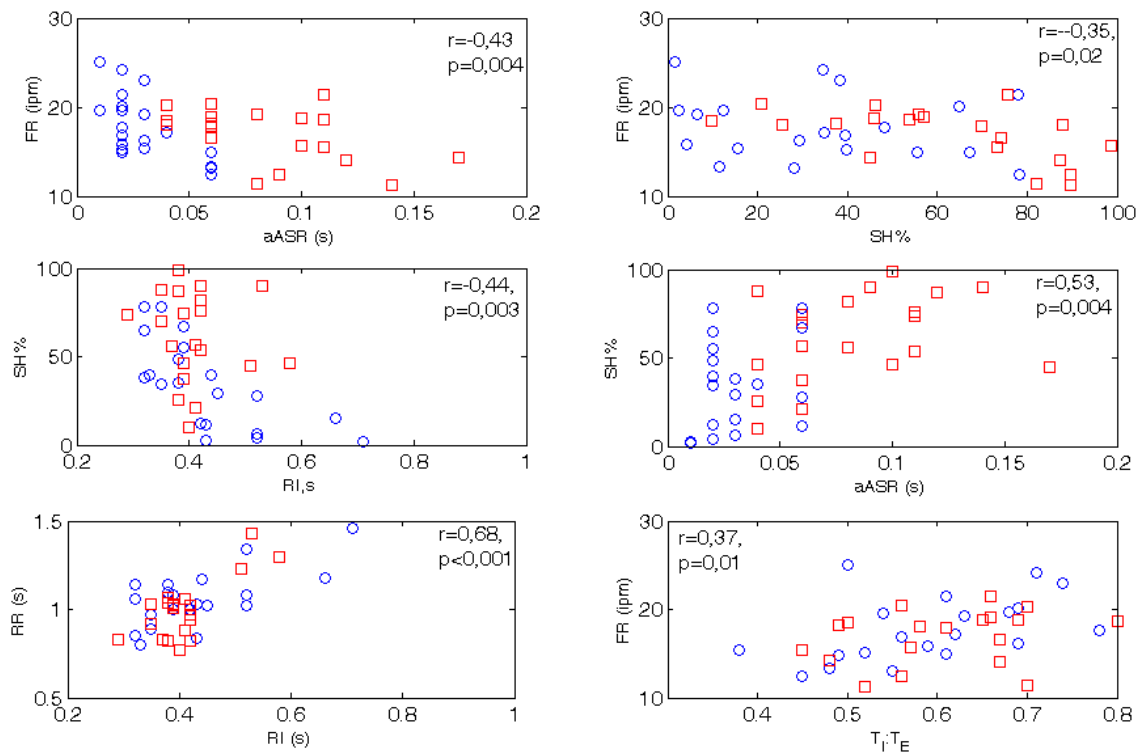


Figura 12 – Correlação entre os parâmetros cardiorrespiratórios. Círculos: idosos; quadrados: jovens, FR: frequência respiratória média, RR: intervalo RR médio, aASR: amplitude média da arritmia sinusal respiratória, TI:TE: relação entre o tempo total dispendido na INS e o na EXP,  $RI_{1m}$ : mediana do instante entre batimentos pré-inspiratórios a inspiração seguinte e SH%: porcentagem dos pontos de entropia relativa de Shannon abaixo do intervalo de confiança de 95%.



## V. DISCUSSÃO

### V.1. Resultados principais

O presente trabalho encontrou batimentos pré-inspiratórios concentrados em intervalos estreitos antecedendo as inspirações. Além disso, os batimentos tenderam a ser suprimidos na inspiração e a baixos volumes pulmonares. Adicionalmente, os BPI ocorreram, para 80% dos voluntários, mais próximos da inspiração do que o previsto pelo modelo de independência. Finalmente, para todos os voluntários foram encontrados períodos de AC identificados pela entropia relativa de Shannon.

### V.2. Parâmetros cardiorrespiratórios

A comparação dos parâmetros cardiorrespiratórios entre os grupos jovens e idosos indicou diferença estatisticamente significativa para a aASR, sendo esta menor no grupo dos idosos. Esse resultado era esperado, dado que a diminuição da VFC e especificamente da aASR com a idade é bem descrita na literatura (SAUL *et al.*, 1991, MASI *et al.*, 2007, STRATTON *et al.*, 1992, STRATTON *et al.*, 2003).

### V.3. Acoplamento cardiorrespiratório

Os métodos qualitativos revelaram individualmente, para a maioria dos voluntários, bandas horizontais nos sincrogramas e regiões de alta concentração de batimentos nos histogramas (ANEXO B). Esse padrão, mais evidente para alguns indivíduos, sugere a presença de AC. Em trabalho prévio, TZENG *et al.* (2003) observaram que indivíduos apresentavam bandas horizontais nos sincrogramas e altas

concentrações de batimentos nos histogramas. Adicionalmente, ao se analisarem os sincrogramas e histogramas de indivíduos submetidos a um protocolo em ventilação mecânica por pressão positiva (LARSEN E GALLETTY, 1999), não foi possível distinguir as bandas horizontais nem as altas concentrações de batimentos, indicando quebra do AC. No entanto, nesse mesmo estudo foi observado para o grupo controle a presença de AC nos histogramas e sincrogramas. Portanto, os métodos qualitativos parecem fornecer indicadores gráficos da existência de AC.

Trabalhos prévios observaram que, quando o AC era mais evidente, o BPI, dentre todos os batimentos, era o que ocorria com menor dispersão temporal em relação à INS, com média de  $0,67 \pm 0,22$  s para voluntários em repouso (TZENG *et al.*, 2003) e  $0,5 \pm 0,1$  s para voluntários sob anestesia (GALLETTY E LARSEN, 1997, GALLETTY E LARSEN, 1999). Resultado similar foi observado individualmente (ANEXO B) e confirmado pelo histograma geral. O presente trabalho encontrou, portanto, resultados que apóiam a presença dos BPI como o batimento que ocorre com menor dispersão temporal dentre todos os batimentos. Além disso, os resultados de  $\Delta I_{trans}$  (Figura IV.6) indicam que os batimentos tendem a ocorrer no final da EXP, cerca de 72% mais que o previsto pelo MI. Adicionalmente, observou-se que o BPI ocorre mais próximo da INS (mediana de  $0,42 \pm 0,08$  s) do que o previsto pelo MI para 80% dos indivíduos (Figura IV.8). O presente trabalho concorda com resultados prévios de que o BPI é o batimento que ocorre com menor dispersão temporal em relação à INS.

O presente trabalho utilizou a mediana como medida de tendência central para o BPI, dada sua maior robustez em relação a média. A média do BPI, de cerca de 0,50 s, foi também comparada com os resultados encontrados para indivíduos em repouso e na posição supina (TZENG *et al.*, 2003, LARSEN, GALLETTY, 1999), através de um teste t. O instante médio do BPI em relação à INS encontrado no presente trabalho é

significativamente menor do encontrado por TZENG *et al.* (2003) e não foi diferente do encontrado para indivíduos anestesiados e ventilando espontaneamente (GALLETLY E LARSEN, 1997). Uma possível explicação para as diferenças observadas é que os instrumentos de medida utilizados nos diferentes protocolos experimentais analisados tenham imposto diferentes atrasos entre os sinais de respiração e ECG. Outra hipótese para o fato de se ter encontrado o BPI mais próximos à INS que os observados na literatura para indivíduos em repouso e na posição supina é o longo tempo de experimento (120 min), que pode ter sido associado a diferentes níveis de consciência e estresse. O próprio ato de ser monitorizado pode gerar estresse, induzindo alterações autonômicas como aumento da frequência cardíaca média e da pressão arterial (PATWARDHAN, 1995), além do aumento na FR (BEDA *et al.*, 2007) e assim, gerando alterações cardiorrespiratórias que podem influir no AC. O longo tempo em repouso do protocolo experimental do *Fantasia*, analisado no presente trabalho, pode ter contribuído para a ambientação do voluntário ao experimento, minimizando o estresse inerente ao experimento e conseqüentemente permitindo reproduzir uma situação mais próxima à do repouso. O nível de consciência ou de estresse parece ser importante no AC, dado que em anestesia os indivíduos parecem estar mais acoplados do que em repouso (GALLETLY E LARSEN, 1997). Atualmente, apesar do controle central da respiração não ser bem conhecido, sabe-se que as alterações no nível de consciência impostas por anestésicos ou estados de sono podem mudar as regiões do CR mais ativas no controle da respiração (NATTIE, 1999). As condições experimentais e o nível de consciência parecem exercer grande influência no sistema cardiorrespiratório e, portanto, devem ser consideradas ao se desenvolver um protocolo experimental em que a medição das variáveis cardiorrespiratórias seja de fundamental importância para os objetivos do trabalho.

Os resultados de  $\Delta I_{ins}$  e  $\Delta I_{trans}$  fornecem indícios de que os batimentos tendem a ocorrer no final da EXP e a se reduzir no início da INS. É válido lembrar que  $\Delta I_{ins}$  e  $\Delta I_{trans}$  possuem base temporal, diferentemente de  $\Delta I_{vol}$ , que avalia a presença de zonas preferenciais para a ocorrência de batimentos em função do volume. Os resultados de  $\Delta I_{vol}$  mostram que a ocorrência de batimentos abaixo de 10% do  $V_N$  é 3,3 pontos percentuais menor do que se os batimentos fossem aleatoriamente distribuídos. Os resultados indicam que a supressão de batimentos abaixo de 10% do  $V_N$  é compensada com a presença de batimentos em outras faixas de volume, mas não há uma região preferencial. A hipótese de Hayano e colaboradores sugere que os batimentos seriam suprimidos na expiração e a baixos volumes pulmonares, pela redistribuição dos batimentos, a fim de equilibrar a relação relação ventilação/perfusão e aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias (HAYANO et al., 1996). Os resultados do presente trabalho indicam que os batimentos tendem a ser suprimidos na INS ( $\Delta I_{ins}$ ) e a baixos volumes ( $\Delta I_{vol}$ ), fato que concorda parcialmente com a teoria de Hayano e colaboradores no que diz respeito à supressão de batimentos a baixos volumes. O presente trabalho não teve por objetivo testar se o papel fisiológico da ASR é o de aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias, porém sugere que, se a mesma tem essa função, o mecanismo não parece ser mediado pela redistribuição dos batimentos na INS e nem a altos volumes. É válido lembrar que o trabalho de Hayano (1996) utilizou um modelo canino, sabidamente com uma aASR superior à encontrada em humanos (HAYANO, 2003), e simulou condições de ASR não fisiológicas, por exemplo, uma ASR que impunha a ocorrência de batimentos somente na INS. Portanto, mesmo em condições tão extremas, o grupo de Hayano encontrou um aumento na captação de  $O_2$  de 4%, o que leva ao questionamento sobre se o papel fisiológico da ASR é realmente o de aumentar a eficiência das trocas gasosas. Posteriormente sugeriu-

se que o suposto papel fisiológico da ASR em aumentar a eficiência das trocas gasosas respiratórias seria mais evidente em condições de baixa frequência respiratória, dado que com altas frequências haveria um deslocamento de fase da ASR em relação ao ciclo respiratório (VASCHILLO *et al.*, 2004). O presente trabalho indica que os batimentos tendem a ocorrer na expiração (duração da EXP normalizada) e a se ausentar a baixos volumes ( $< 10\%$  do  $V_N$ ), e portanto, sugere que não há uma redistribuição de batimentos a altos volumes e nem na INS.

Os resultados individuais da SH mostram que, para todos os voluntários, houve períodos em que a SH ficou abaixo do limite inferior do intervalo de confiança de 95% (ANEXO B). Adicionalmente, os resultados individuais indicam uma tendência de que quanto mais evidentes forem as bandas horizontais nos sincrogramas e os picos de ocorrência nos histogramas, mais longos tendem a ser os períodos em que a SH fica abaixo do limite inferior do intervalo de confiança de 95%, evidenciando portanto uma coerência entre as informações obtidas nos métodos quantitativos e qualitativos de análise do AC. Esses resultados concordam com trabalhos prévios (TOLEDO *et al.*, 2002, GALLETLY E LARSEN, 1997), que também encontraram períodos de AC para todos os voluntários. Resultados semelhantes foram encontrados por TZENG *et al.* (2003), que observaram a presença de AC em 67% dos voluntários em condições de repouso. No entanto, o critério para se considerar um voluntário em AC foi o de possuir a mediana da SH do sinal real menor que a mediana da SH do sinal simulado. O presente trabalho mostra que esse critério indica acoplamento durante períodos em que o uso do limiar inferior do intervalo de confiança de 95% não o faria. Outra limitação do método baseado na SH utilizado na literatura é que o MI dos trabalhos do grupo de Galletly se basearam em séries impostoras compostas de números aleatórios sorteados de distribuições uniformes entre 0 e 1 para simular os  $RL_1$ . Essas séries podem não

preservar características fisiológicas do sistema cardiorrespiratório. Em 2002, Toledo *et al.* utilizaram como séries impostoras a permutação das séries iR originais entre os voluntários, preservando somente os iINS. A vantagem desse método é que séries impostoras preservam com isso características fisiológicas do sistema cardiovascular, porém como limitação poucas séries impostoras foram geradas, o que pode introduzir dificuldades na análise dos resultados. O presente trabalho utilizou um modelo autorregressivo (SEIDEL E HERZEL, 1998) para gerar as séries impostoras, que preserva algumas características espectrais dos sinais RR originais. Adicionalmente, o emprego do critério baseado no intervalo de confiança, pode ter sido uma contribuição na análise da SH, mostrando que, ainda que existam períodos da SH abaixo da mediana da SH simulada, os mesmos podem não ser significativamente diferentes do caso em que os batimentos fossem aleatoriamente distribuídos.

A discussão sobre a qualidade dos modelos de independência deve ser acrescida do fato de que alguns estudos (TOLEDO *et al.*, 2002, ROSENBLUM, *et al.*, 1998) encontraram períodos de AC em séries impostoras, sugerindo que esse fenômeno possa ocorrer ao acaso. No entanto, a ocorrência de AC em séries impostoras foi significativamente menor do que nas séries originais (TOLEDO *et al.*, 2002). Sendo assim, não se pode descartar a hipótese de que alguns voluntários com SH% muito baixos (vide ANEXO C) possam representar casos em que o AC ocorreu ao acaso e não devido a fenômenos fisiológicos.

Todas as correlações entre os parâmetros cardiorrespiratórios que foram relatadas podem ser classificadas como moderadas. Porém, ainda assim, foram significativas em alguns casos. Dentre as correlações significativas, a correlação negativa entre FR e aASR (-0,43,  $p=0,004$ ) indica que a amplitude da ASR decresce com o aumento da FR, fato que vem sendo constantemente observado na literatura

(HIRSH E BISHOP, 1981, TAYLOR, 2001) Acredita-se que em baixas frequências respiratórias, em torno de 6 ipm, possa haver uma ressonância entre o sistema cardiovascular e respiratório (VASCHILLO, 2006). É válido lembrar que os voluntários do presente estudo foram submetidos a um protocolo com ventilação espontânea, e, portanto, a FR, o volume corrente ( $V_T$ ), TI:TE e  $PCO_2$  não foram controlados. O fato do  $V_T$  não ter sido controlado pode influenciar os resultados de correlações envolvendo a FR, dado que, quando a FR é fixa, há um aumento da amplitude da ASR com o aumento do  $V_T$  (HIRSH, BISHOP, 1981). O mesmo pode ter ocorrido com a ausência de controle da TI:TE, já que em estudo prévio (STRAUSS-BLASCHE, *et al.*, 2000) observou-se que, quando a inspiração é curta e a expiração longa, a amplitude da ASR é maior que em condições de inspiração longa e inspiração curta ou em ventilação espontânea. Adicionalmente, a amplitude da ASR aumenta com maiores níveis de  $PCO_2$  (YASUMA E HAYANO, 2004). Portanto, a correlação entre FR e ASR apresentada pode ter sido influenciada pela ausência de controle de  $V_T$ , TI:TE e  $PCO_2$ .

Em relação aos métodos quantitativos, houve correlação significativa e moderada ( $r=0,53$ ) entre a amplitude da ASR e SH%, conforme exposto na Seção IV.1, indicando que a amplitude da ASR aumenta com o SH%. Adicionalmente, houve correlação negativa entre FR e SH% ( $r=-0,35$ ,  $p=0,02$ ), indicando que os períodos em AC aumentam com a redução da FR. Apesar dos resultados das correlações serem significativos, as mesmas são moderadas e revelam uma tendência do AC ser mais presente em indivíduos com menor FR e maior amplitude da ASR. Essa relação entre a amplitude da ASR e o SH% é contraditória, sabendo-se que alguns trabalhos (GALLETLY E LARSEN, 1999, GALLETLY E LARSEN, 2001, TZENG *et al.*, 2003) encontraram resultados semelhantes ao do presente trabalho, enquanto outros estudos encontraram resultados opostos, ou seja, que o AC aumenta com a diminuição da ASR

(ROSENBLUM, *et al.*, 1998), diminuição da variabilidade da FC (TOLEDO *et al.*, 2002) e em indivíduos que tiveram os batimentos controlados por um marcapasso cardíaco (HINDERLING apud LARSEN, 1999).

#### **V.4. Limitações do estudo**

O presente trabalho utilizou as marcações das posições dos batimentos fornecidas pelo banco de dados *Physionet*. Uma avaliação preliminar, utilizando-se um algoritmo independente para a detecção de ondas R a partir dos sinais de ECG da base de dados, mostra que em alguns casos há avanço ou atraso entre a anotação e o pico da onda R. Em média, observou-se um avanço de cerca de 1,25 amostras.

O presente trabalho excluiu as anotações não classificadas como batimentos, cerca de 0,07% do total de anotações. Adicionalmente, dentro da classificação de batimentos, apenas 1,03% das anotações foram de classificação diferentes da de batimento normal.

A edição dos sinais RR originais, feita antes de se utilizar o modelo autorregressivo, substituiu os valores RR extremos pelo RR médio. Esse método representou em média, a substituição de 3,43% dos RR originais. A Figura V.1 apresenta um exemplo de substituição. No caso representado na Figura V.1, todos os pontos substituídos referem-se a batimentos anotados com anotações equivalentes a contração ventricular prematura e batimento ectópico, respectivamente



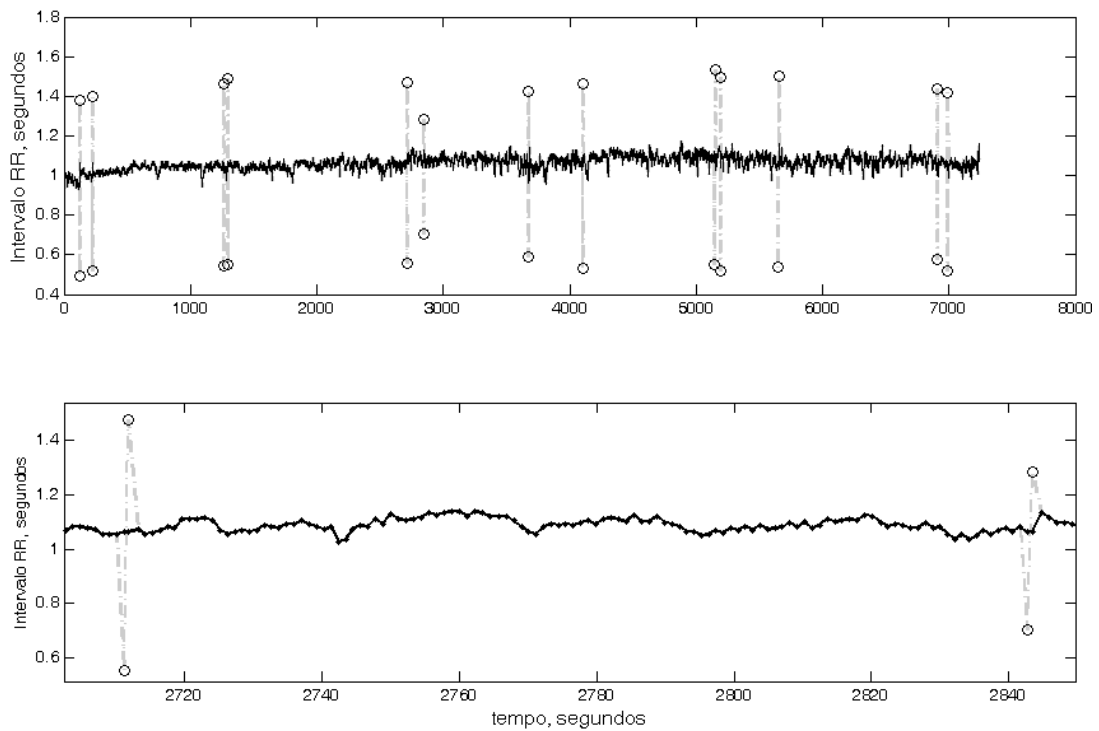


Figura V.1 – Exemplo de edição da série RR. Painel superior: sinal RR original e o corrigido. Painel inferior: trechos dos sinais. A série RR corrigida aparece em linha contínua e os pontos marcados com círculo representam os valores originais que foram substituídos.

Outros métodos para substituição de pontos faltantes, como por exemplo, o apresentado por BRANDEN, VERBOVEN (2008), podem ser alternativamente empregados.

A qualidade dos sinais oriundos da cinta pletismográfica foi ruim para alguns dos voluntários (notadamente os voluntários 1, 2, 4, 9, 19, 24, 27, 39 e 40), tendo sido muito ruidosos, o que pode comprometer os resultados, já que os mesmos têm íntima relação com a acuidade da detecção dos instantes de início de INS e de EXP. A Figura V.2 ilustra o comportamento do sinal oriundo da cinta pletismográfica para dois indivíduos, e se observa diferença entre as qualidades dos sinais.

O fato de no presente trabalho ter-se selecionado o início da inspiração seguinte aos batimentos como ponto de referência representa uma limitação no que se refere ao estudo das interações cardiorrespiratórias. Os resultados do presente trabalho são resumidos a essa referência. No entanto, a utilização de outras referências, como o início da expiração, pode revelar outras interações cardiorrespiratórias.

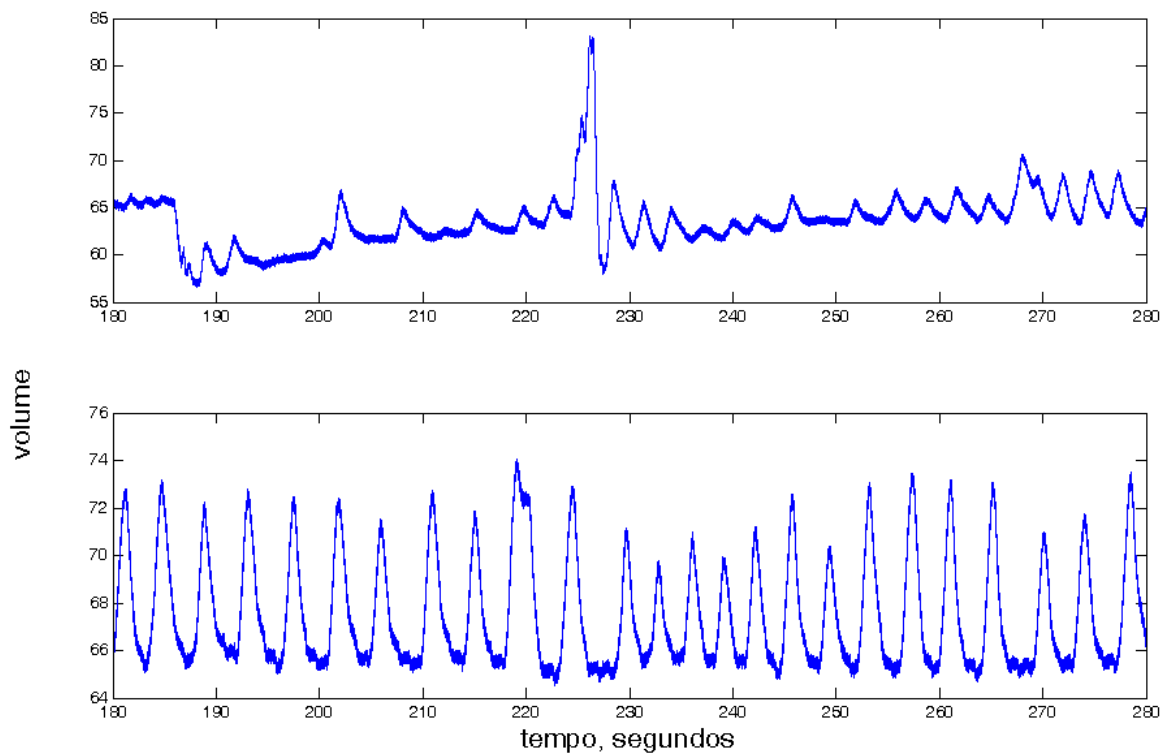


Figura V.2 – Comparação entre dois trechos do sinal de volume. O painel superior apresenta um sinal de volume muito ruidoso e o painel inferior representa um sinal de volume de melhor qualidade.

## VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente trabalho encontrou alta concentração de batimentos pré-inspiratórios, cerca de 72% maior do que o previsto por um modelo de independência, e que os mesmos tendem a ocorrer mais próximos da inspiração do que o previsto pelo MI para 80% dos voluntários. Adicionalmente, os batimentos na inspiração e a baixos volumes (menores que 10% do volume corrente normalizado) foram cerca de 1,7% e 17,9% menores do que o MI. Todos os voluntários apresentaram períodos de acoplamento cardiorrespiratório. O método utilizado nesse trabalho pode contribuir na análise do AC em dois aspectos importantes. O primeiro é a utilização de um modelo de independência estimado por um modelo autorregressivo, que possivelmente preserva mais características fisiológicas do sinal original (especialmente o espectro) que o utilizado na literatura. O segundo é a adição do intervalo de confiança na análise de SH. Esses dois aspectos podem contribuir na futura utilização da SH como medida confiável de AC. Um possível desdobramento do presente trabalho envolve a análise das trocas gasosas de indivíduos em períodos com e sem AC, observando-se possíveis variações associadas. A longo prazo, com o desenvolvimento do conhecimento a respeito do AC e do controle da respiração, é possível vislumbrar aplicações tecnológicas como o desenvolvimento de ventiladores que deflagrem os ciclos respiratórios em função dos batimentos cardíacos. Sendo assim, abrir-se-ia a possibilidade de ventiladores mecânicos que proporcionassem algum grau de controle ao paciente mesmo sedado, tornando a ventilação mecânica mais fisiológica e, conseqüentemente, menos lesiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, DDE O., FORJAZ, C. L., REZENDE, L. O. *et al.*, 1998, “Heart rate response and its variability during different phases of maximal graded exercise.”, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, n. 6, pp. 787-792.

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.

BIGGER, J. T., FLEISS, J. L., STEINMAN, R. C. *et al.*, 1992, “Correlations among time and frequency domain measurements of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction.”, *American Journal of Cardiology*, v. 69, n. 9, pp. 891-898.

BERNARDI, L., WADOWCZYK-SZULC, J., VALENTI, C., 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.

BRANDEN, K. V., VERBOVEN, S., 2008, “Robust data imputation.”, *Computational Biological and Chemistry*, *in press*.

COMROE, J. R., JULIUS, H., 1968, **Physiology of respiration; an introductory text**. 2 ed. Year Book Medical Publishers.

DICK, T. E., SHANNON, R., LINDSEY, B. G., *et al.*, 2005, “Arterial pulse modulated activity is expressed in respiratory neural output.”, *Journal of Applied Physiology*, v. 99, pp. 691-698.

DE SOUSA, M. R., HUIKURI, H. V., LOMBARDI, F., *et al.*, 2006, “Abnormalities in fractal heart rate dynamics in Chagas' disease.”, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, v. 11, n. 2, pp. 145-153.

FATEMIAN, M., NIEUWENHUIJS, D. J., TEPPEMA, L. J. *et al.*, 2003, “The respiratory response to carbon dioxide in humans with unilateral and bilateral resections of the carotid bodies.”, *Journal of Physiology*, n. 549, pp. 965-73.

GALLETLY, D. C., LARSEN, P. D., 1997, “Cardioventilatory coupling during anaesthesia.”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 79, pp. 35-40.

GALLETLY, D. C., LARSEN, P. D., 1998, “Relationship between cardioventilatory coupling and respiratory sinus arrhythmia.”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 80, n. 2, pp. 164-168.

GALLETLY, D. C., LARSEN, P. D., 1999, “Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects.”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 83, n. 4, pp. 552-563.

GALLETLY, D. C., LARSEN, P. D., 2001, “Inspiratory timing during anaesthesia: a model of cardioventilatory coupling.”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 86, n. 6, pp. 777-788.

GIARDINO, N. D., GLENNY, R. W., BORSON, S. *et al.*, 2003, “Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans.”, *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, v. 284, pp. H1585–H1591.

GRANJA FILHO, P. C. N., JANDRE, F. C., BEDA, A., GIANNELLA-NETO, A., 2008, “Effects of the inspiratory to expiratory time ratio on the mean pattern of the respiratory sinus arrhythmia.”, In: 5<sup>th</sup> *European Study Group of Cardiovascular Oscillations*, Parma, Itália, 7-9 abril.

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

HAUTALA, A. J., MÄKIKALLIO, T. H., KIVINIEMI, A. *et al.*, 2004, "Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program.", *European Journal of Applied Physiology*, v. 92, n. 3, pp. 289-297.

HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A. *et al.*, 1996, "Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency.", *Circulation*, v. 94, pp. 842-847.

HAYANO, J., YASUMA, F., 2003, "Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system.", *Cardiovascular Research*, v. 58, n. 1, pp. 1-9.

HIRSH, 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.

HOUTVEEN, J. H., GROOT, P. F. C., DE GEUS, E. J. C., 2005, "Effect of variation in posture and respiration on RSA and pre-ejection period.", *Psychophysiology*, v. 42, pp. 713-719.

HUIKURI, H. V., PEUHKURINEN, K. J., TAKKUNEN, J. T., 1992, "Relationship between beat-to-beat changes in hemodynamic state and action potential duration of the left ventricle during rapid ventricular pacing in man.", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 15, n. 6, pp. 878-885.

HUIKURI, H. V., MÄKIKALLIO, T. H., AIRAKSINEN, K. E. *et al.*, 1998, "Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly.", *Circulation*, v. 97, n. 20, pp. 2031-2036.

HUIKURI, H. V., MÄKIKALLIO, T., AIRAKSINEN, K. E. *et al.*, 1999, "Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy?", *Journal of American College of Cardiology*, v. 34, n. 7, pp.1878-1883.

IYENGAR, N., PENG, C-K, MORIN, R. *et al.*, 1996, “Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics.”, *American Journal of Physiology*, v. 271, pp. 1078-1084.

JAVORKA, M., JAVORKOVÁ, J., TONHAJZEROVÁ, I. *et al.*, 2005, “Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincaré and sequence plots.”, *Clinical Physiology and Functional Imaging*, v. 25, n. 2, pp. 119-127.

JAVORKA, M., TRUNKVALTEROVA, Z., TONHAJZEROVA, I., 2008, “Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus.”, *Clinical Neurophysiology*, v. 119, n. 5, pp. 71-81.

JOKINEN, V., TAPANAINEN, J. M., SEPPÄNEN, T. *et al.*, 2003, “Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era.”, *American Journal of Cardiology*, v. 92, n. 8, pp. 907-912.

KLEIGER, R. E., MILLER, J. P., BIGGER, J. T. *et al.*, 1987, “Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.”, *The American Journal of Cardiology*, v. 59, n. 4, pp. 256-262.

LANFRANCHI, P. A., SOMERS, V. K., 2002, “Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications.”, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, v. 283, n. 4, pp. R815-826.

LARSEN, P. D., TRENT, E. L., GALLETLY, D. C., 1999, “Cardioventilatory coupling: effects of IPPV”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 82, n. 4, pp. 546-550.

LARSEN, P. D., TZENG, Y. C., GALLETLY, D. C., 2003, “Quantal ventilatory variability during spontaneous breathing anaesthesia.”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 91, n. 2, pp. 184-189.

LEFF, A. R., SCHUMACKER, P. T., 1993, "Control of ventilation". In: USA: W B Saunders Co, *Respiratory physiology: basics and applications*, Philadelphia, Pennsylvania.

LIPSITZ, L. A., MIETUS, J., MOODY, G. B., 1990, "Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope.", *Circulation*, v. 81, n. 6, pp. 1803-10.

MASI, C. M., HAWKLEY, L. C., RICKETT, E. M., CACIOPPO, J. T., 2007, "Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: obesity, diabetes mellitus, and hypertension.", *Biological Psychology*, v. 74, pp. 212–223

MALPAS, S. C., 2002, "Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls.", *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, v. 282, n. 1, H6-20.

MÄKIKALLIO, T. H., HUIKURI, H. V., MÄKIKALLIO, A. *et al.*, 2001, "Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects.", *Journal of the American College of Cardiology*, v. 37, n. 5, pp. 1395-1402.

NATTIE, E., 1999, "CO<sub>2</sub>, Brainstem Chemoreceptors and Breathing.", *Progress in Neurobiology*, v. 59, pp. 299-0331.

NATTIE, E., 2006, "Why do we have both peripheral and central chemoreceptors?", *Journal of Applied Physiology*, v. 100, pp. 9-10.

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

PERKIÖMÄKI, J. S., HUIKURI, H. V., KOISTINEN, J. M. *et. al.*, 1997, "Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction.", *Journal of the American College of Cardiology*, v. 30, n. 5, pp. 1331-1338.



RYBAK, I. A., ABDALA, A. P. L., MARKIN, S. N. *et al.*, 2007, “Spatial organization and state dependent mechanism for respiratory and pattern generation.”, *Progress in brain research.*, v. 165, pp. 201-220.

RZECZINSKI, S., JANSON, N. B., BALANOV, A. G. *et al.*, 2002, “Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration.”, *Physical Review E*, v. 66, pp. 051909-1 - 051909-9.

SAUL, J. P., BERGER, R. D, ALBRECHT, P., STEIN, S. P. *et al.*, 1991, “Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation.”, *American journal of physiology*, v. 261, pp. H1231-1245.

SEIDEL, H., HERZEL, H., 1998, “Analyzing entrainment of heartbeats and respiration with surrogates.”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 6, pp. 54-57.

STRATTON, J. R., CERQUEIRA, M. D., SCHWARTZ, R. S. *et al.*, 1992, “Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men.”, *Circulation*, v. 86, n. 2, pp. 504–512.

STRATTON, J. R., LEVY, W. C., CALDWELL, J. H. *et al.*, 2003, “Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal.”, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 41, n. 11, pp. 2077–2083.

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.

TAPANAINEN, J. M., THOMSEN, P. E., KØBER, L. *et al.*, 2002, “Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction.”, *American Journal of Cardiology*, v. 90, n. 4, pp. 347-52.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY 1996.

TAYLOR, J. A., MYERS, C. W., HALLIWIL, J. R. L., 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.

TOLEDO, E., AKSELROD, S., PINHAS, I., ARAVOT, D., 2002, "Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system?", *Medical Engineering & Physics*, v. 24, pp. 45–52.

TOMAKIDIS, S. P., LEGER, L. A., 1992, "Comparison of mathematically determined blood lactate and heart rate threshold points and relationship to performance", *European Journal of Applied Physiology*, v. 64, pp. 309-317.

TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., TAKALA, T. E. *et al.*, 1996, "Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise.", *American Journal of Physiology*, v. 271, pp. H244-52.

TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., SEPPÄNEN, T. *et al.*, 1998, "Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction.", *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.*, v. 43, pp. H810–H816.

TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., SEPPÄNEN, T. *et al.*, 1998, "Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness.", *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 43, pp. H424 H429.

TULPPO, M. P., HUGHSON, R. L., MÄKIKALLIO, T. H. *et al.*, 2001, "Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics.", *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 280, n. 3, pp. H1081-1087.

TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., SEPPÄNEN, T. *et al.*, 2001, “Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics.” *Clinical Physiology*, v. 21, n. 5, pp. 515-23.

TULPPO, M. P., HAUTALA, A. J., MÄKIKALLIO, T. H. *et al.*, 2003, “Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects.”, *Journal of Applied Physiology*, v. 95, pp. 364–372.

TSUJI, H., LARSON, M. G., VENDITTI, F. J. *et al.*, 1996, “Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study.”, *Circulation*, v. 94, n. 11, pp. 2850-2855.

TZENG, Y. C., LARSEN, P. D., GALLETLY, D. C. *et al.*, 2003, “Cardioventilatory coupling in resting human subjects.”, *Experimental Physiology*, v. 88, pp. 775-782.

VASCHILLO, E. G., VASCHILLO, B., LEHRER, P. M. *et al.*, 2004, “Heartbeat synchronizes with respiratory rhythm only under specific circumstances.”, *Chest*, v. 126, pp. 1385-1387.

VASCHILLO, E. G., VASCHILLO, B., LEHRER, P. M., 2006, “Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback.”, *Applied Psychophysiology Biofeedback*, v. 31, n. 2, pp. 129-142.

WEST, J. B., 1994, **Respiratory physiology**, 5th edition, Williams & Wilkins.

YASUMA, F., HAYANO, J., 2004, “Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?”, *Chest*, v. 2, pp. 683-90.

## ANEXO A

### PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS INDIVIDUAIS

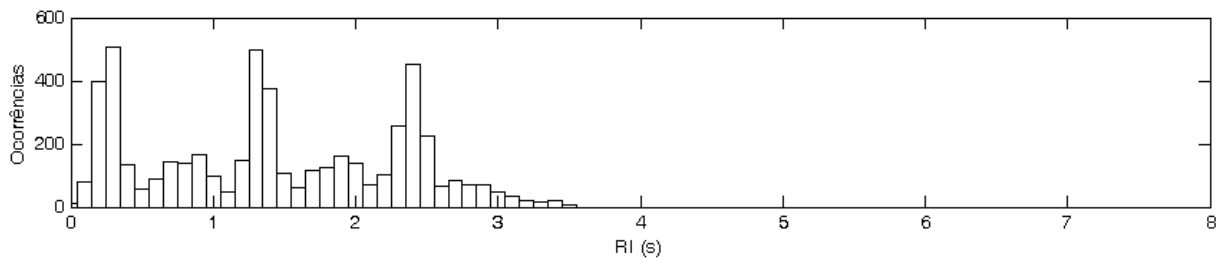
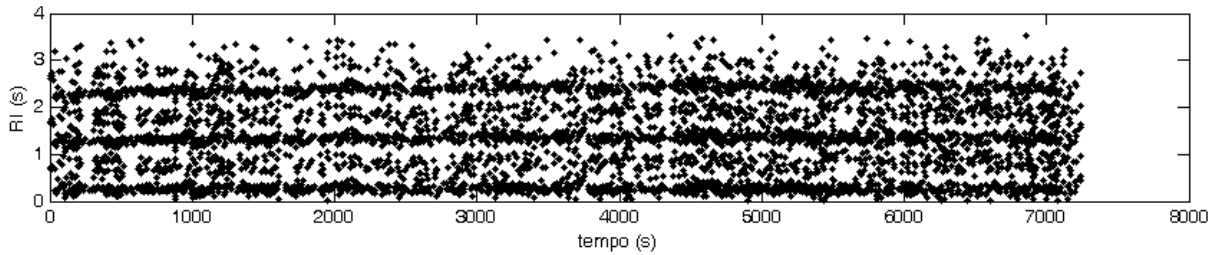
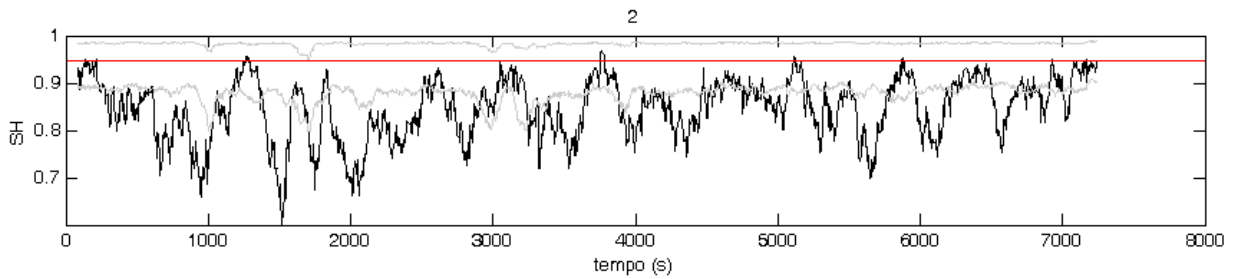
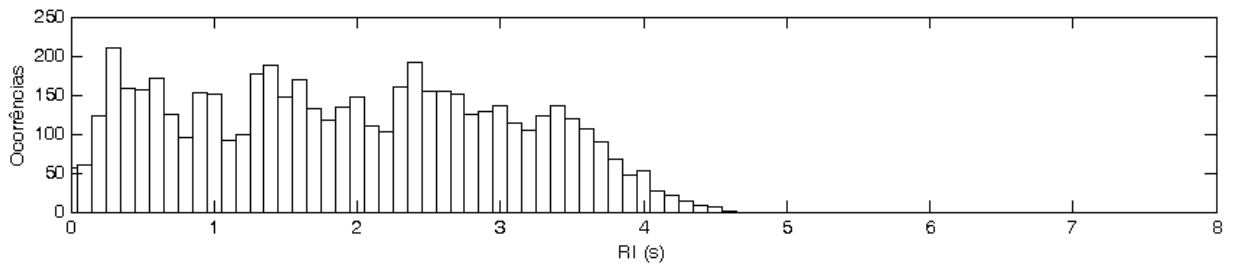
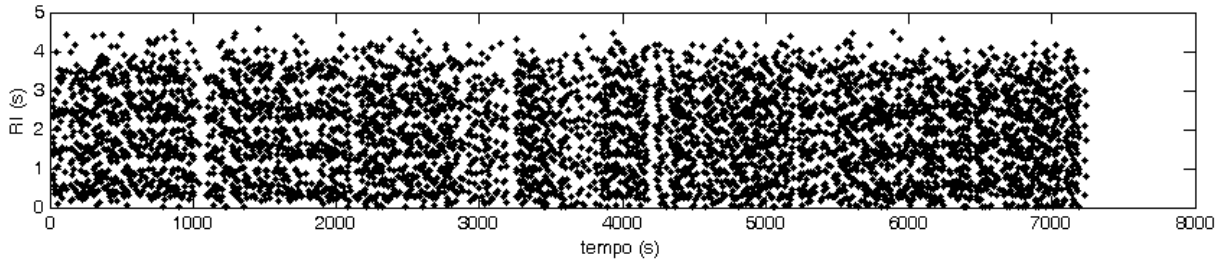
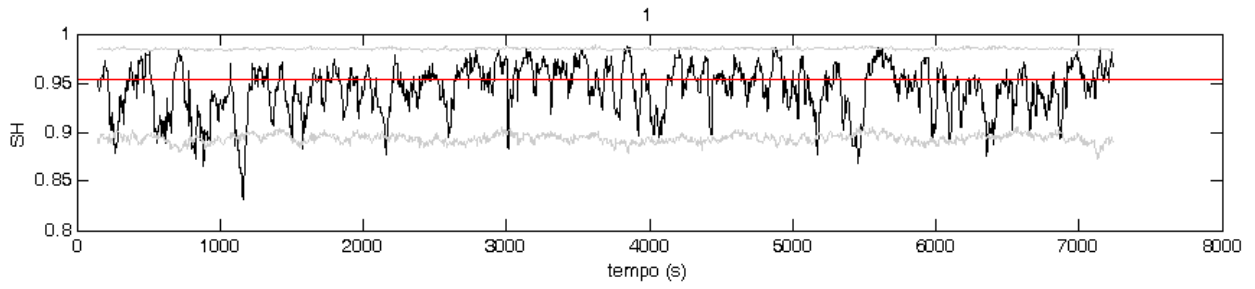
Na Tabela seguinte, FRm: frequência respiratória mediana; RRm: intervalo RR mediano, FCm: frequência cardíaca mediana, aASRm: amplitude mediana da arritmia sinusal respiratória, Ti:Tem: relação mediana do tempo INS pro tempo EXP e RI<sub>1</sub>m: intervalo mediano entre o BPI e o início da inspiração. Todos os resultados foram expressos em valores médios e desvio padrão.

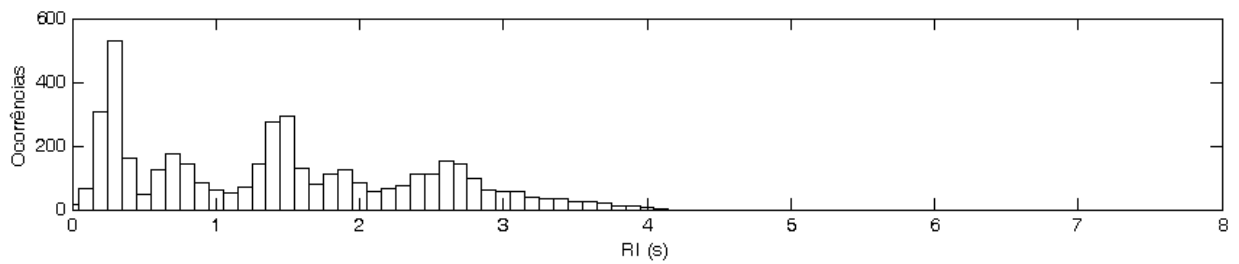
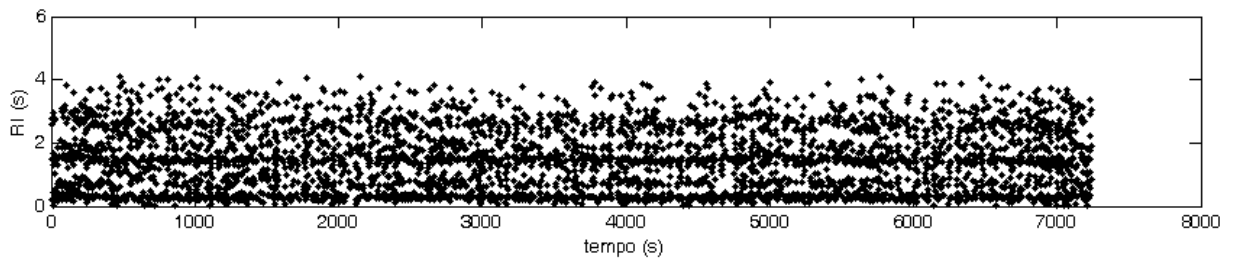
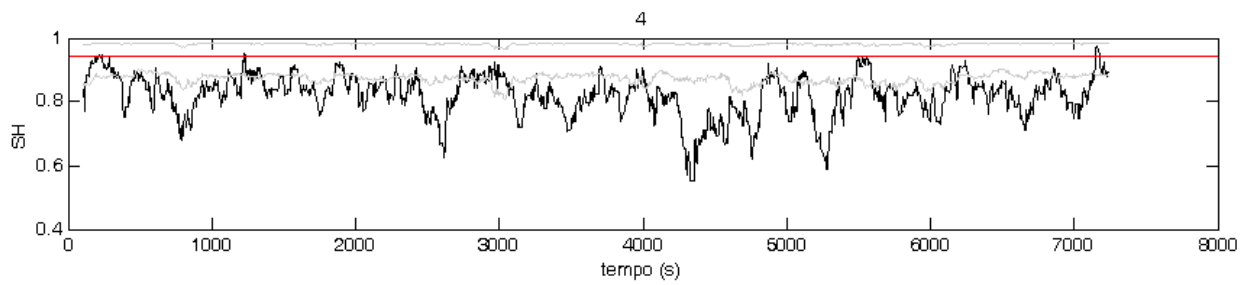
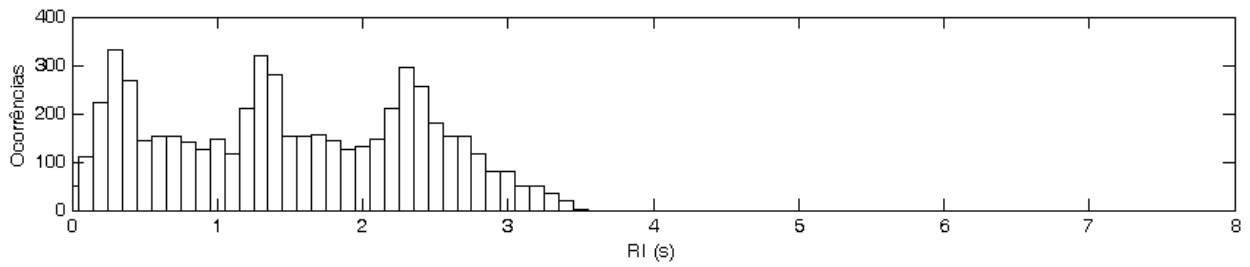
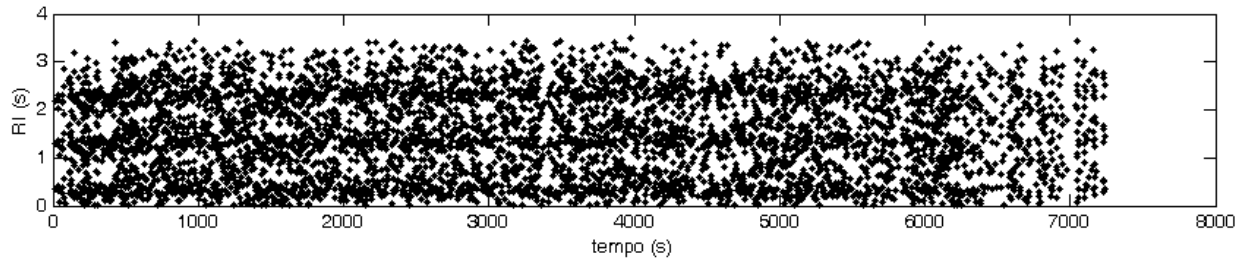
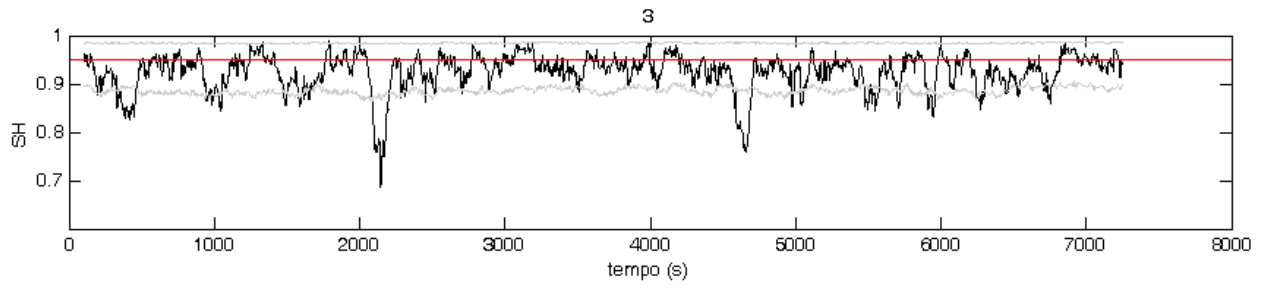
<b>Voluntários</b>	<b>FRm (ipm)</b>	<b>RRm (s)</b>	<b>aASRm (s)</b>	<b>T<sub>i</sub>:T<sub>Em</sub></b>	<b>RL<sub>1</sub>m (s)</b>	<b>Grupo</b>
1	15,86	1,02	0,02	0,59	0,52	idoso
2	20,14	1,06	0,02	0,69	0,32	idoso
3	19,66	1,00	0,02	0,68	0,42	idoso
4	21,41	1,14	0,02	0,61	0,32	idoso
5	14,88	1,08	0,02	0,49	0,39	idoso
6	16,85	1,17	0,02	0,56	0,44	idoso
7	16,21	1,02	0,03	0,69	0,45	idoso
8	23,00	0,85	0,03	0,74	0,32	idoso
9	25,07	1,46	0,01	0,50	0,71	idoso
10	24,16	0,89	0,02	0,71	0,35	idoso
11	18,62	0,82	0,11	0,80	0,42	jovem
12	15,69	1,04	0,10	0,57	0,38	jovem
13	11,41	0,94	0,08	0,70	0,42	jovem
14	18,76	1,30	0,10	0,65	0,58	jovem
15	18,83	1,06	0,06	0,69	0,41	jovem
16	16,56	1,03	0,06	0,67	0,39	jovem
17	14,29	1,23	0,17	0,48	0,51	jovem
18	18,17	1,01	0,06	0,49	0,39	jovem
19	17,92	0,92	0,06	0,61	0,35	jovem
20	19,17	0,83	0,08	0,66	0,37	jovem
21	12,47	0,97	0,06	0,45	0,35	idoso
22	17,20	1,10	0,04	0,62	0,38	idoso
23	19,21	1,08	0,03	0,63	0,52	idoso
24	13,34	1,03	0,06	0,48	0,43	idoso
25	19,56	0,84	0,01	0,54	0,43	idoso
26	13,11	1,34	0,06	0,55	0,52	idoso
27	15,43	1,18	0,03	0,38	0,66	idoso
28	14,92	1,00	0,06	0,61	0,39	idoso
29	17,69	1,14	0,02	0,78	0,38	idoso
30	15,15	0,80	0,02	0,52	0,33	idoso
31	20,38	0,88	0,06	0,56	0,41	jovem
32	11,25	1,43	0,14	0,52	0,53	jovem
33	18,08	1,03	0,04	0,58	0,35	jovem
34	18,06	0,82	0,04	0,58	0,38	jovem
35	18,45	0,77	0,04	0,50	0,40	jovem
36	20,29	1,02	0,04	0,70	0,39	jovem
37	14,01	1,07	0,12	0,67	0,38	jovem
38	21,43	0,97	0,11	0,66	0,42	jovem
39	15,46	0,83	0,11	0,45	0,29	jovem
40	12,43	1,02	0,09	0,56	0,42	jovem
<b>Média ± d.p.</b>	<b>17,36 ± 3,32</b>	<b>1,03 ± 0,17</b>	<b>0,06 ± 0,04</b>	<b>0,60 ± 0,10</b>	<b>0,42 ± 0,09</b>	

## **ANEXO B**

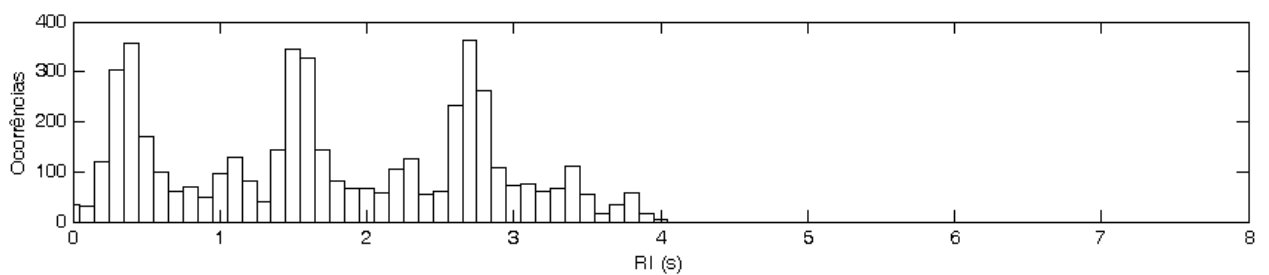
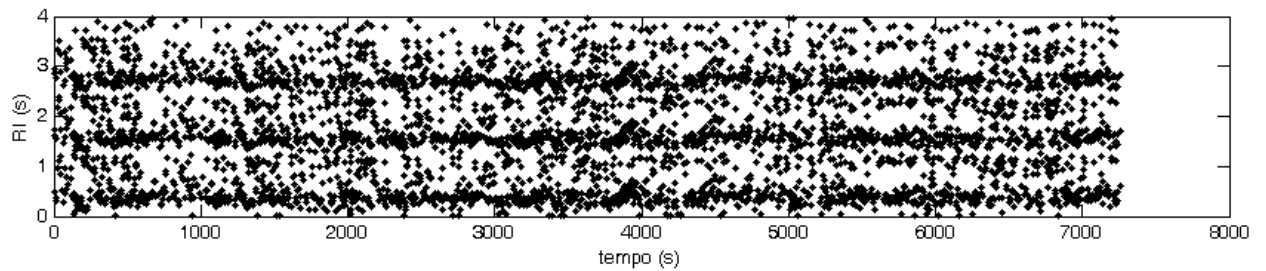
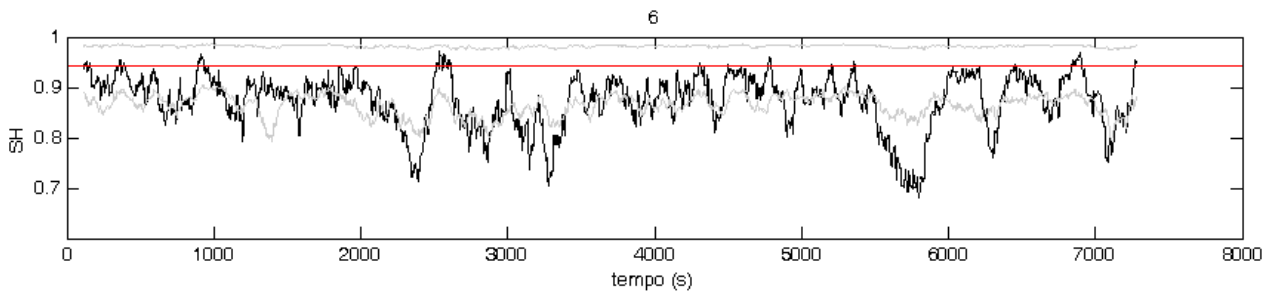
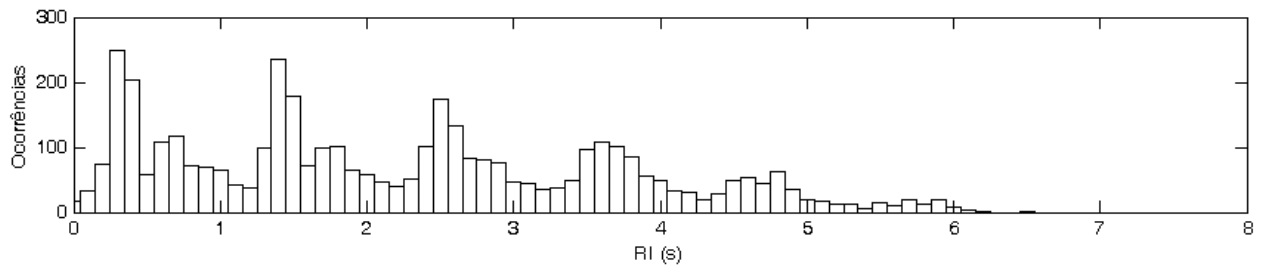
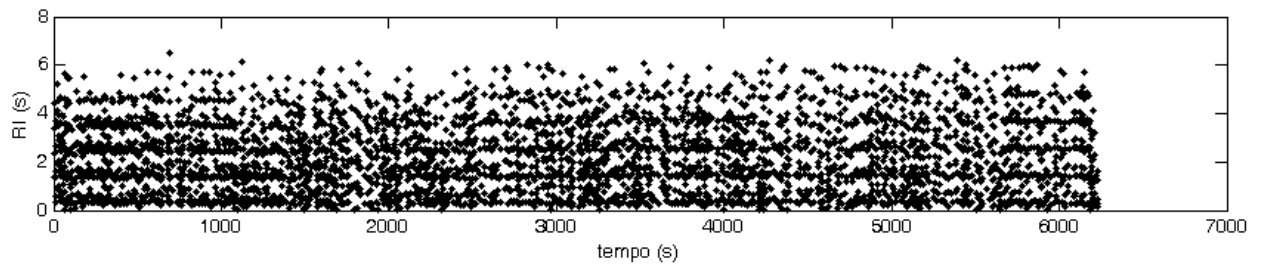
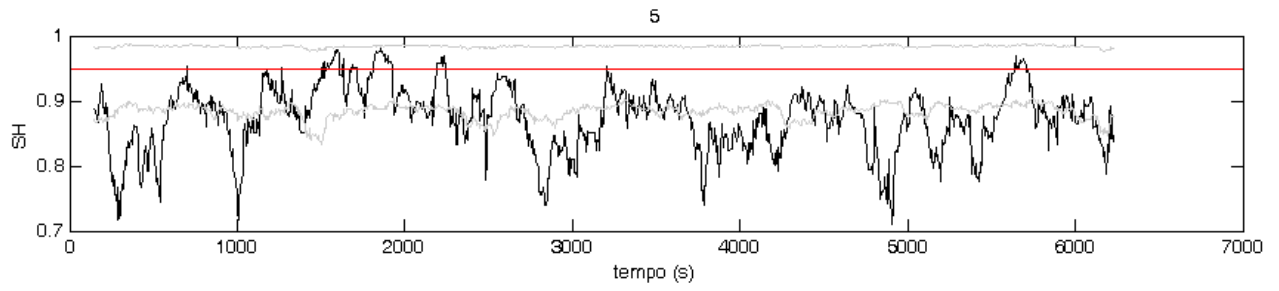
### **COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS QUANTITATIVOS E QUALITATIVOS DE ANÁLISE DO ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO**

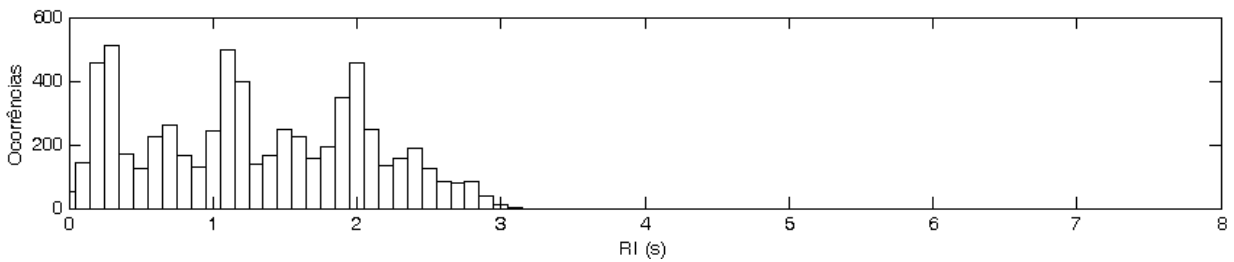
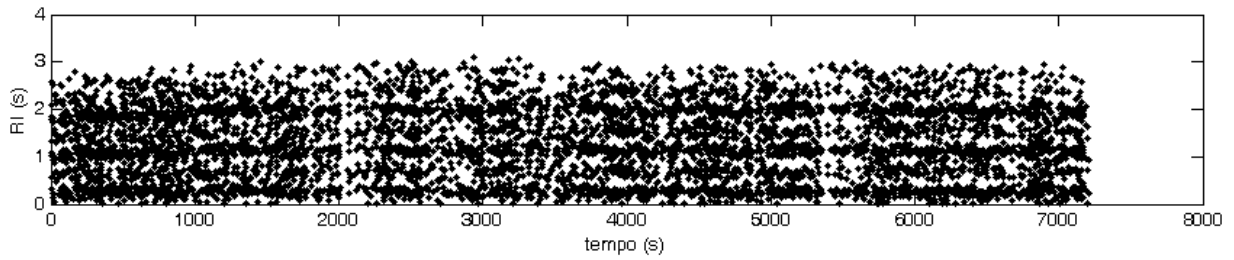
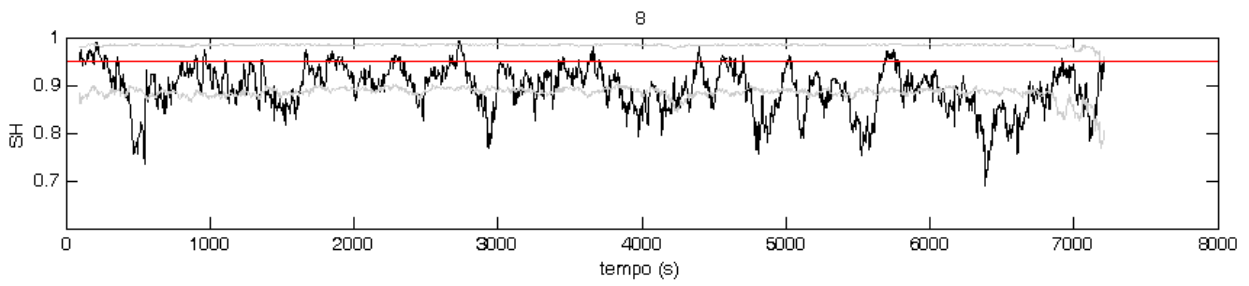
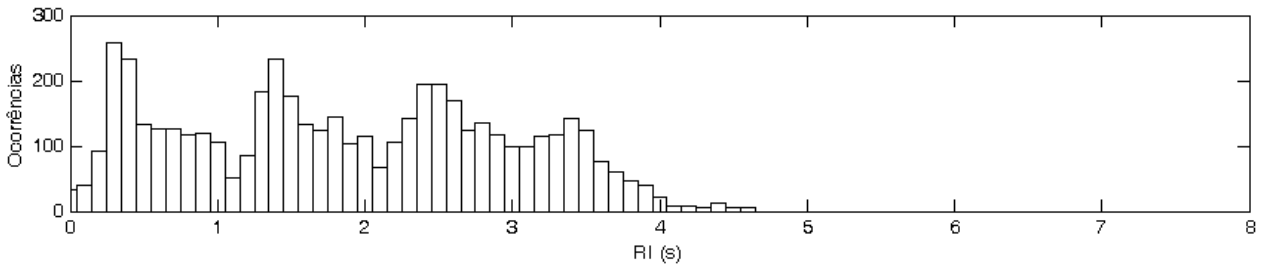
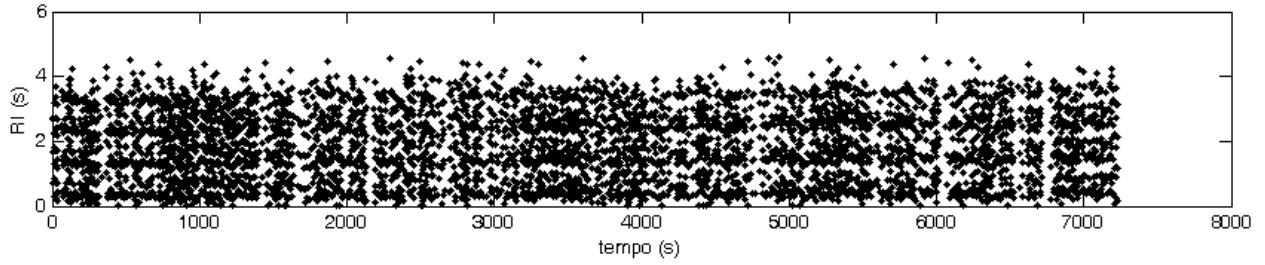
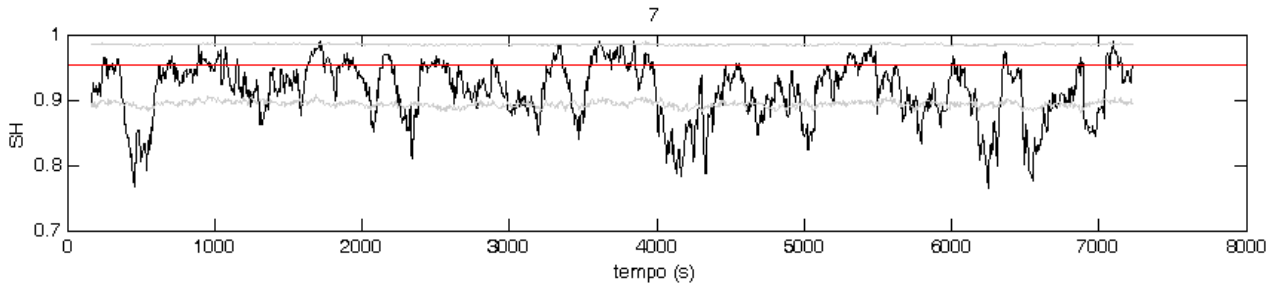
As figuras a seguir representam os resultados da entropia relativa de Shannon, sincrograma e histogramas para cada um dos voluntários. No painel superior, a linha contínua em preto: entropia relativa de Shannon; linhas em cinza: os limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%; a reta em preto: a mediana dos  $RI_{1m}$  calculados para cada série impostora. No painel central apresenta-se o sincrograma, e no inferior o histograma dos RI.

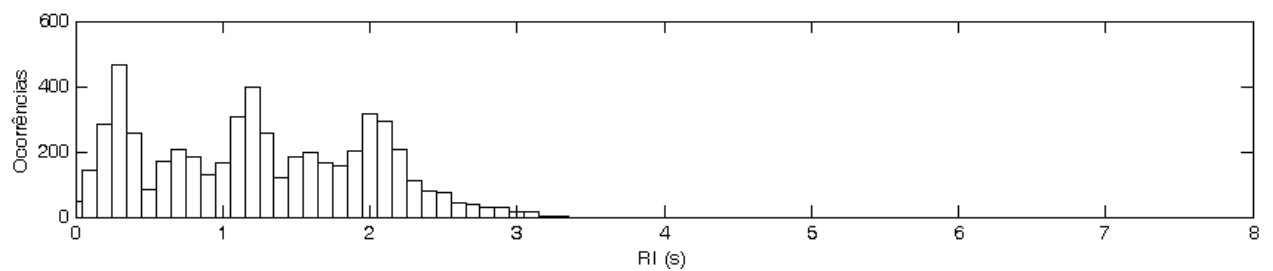
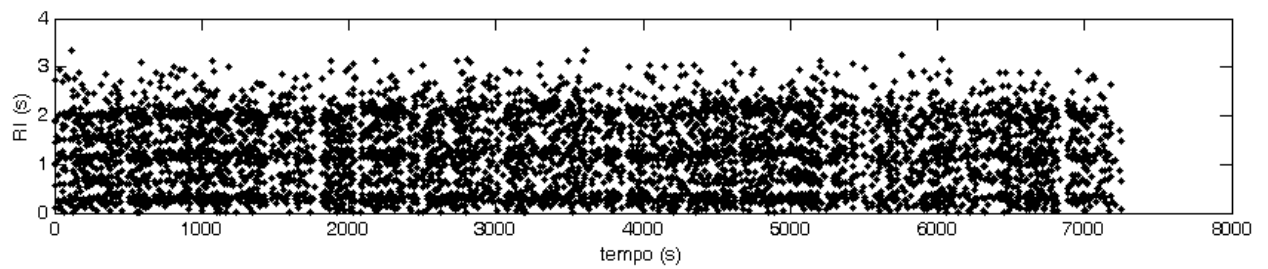
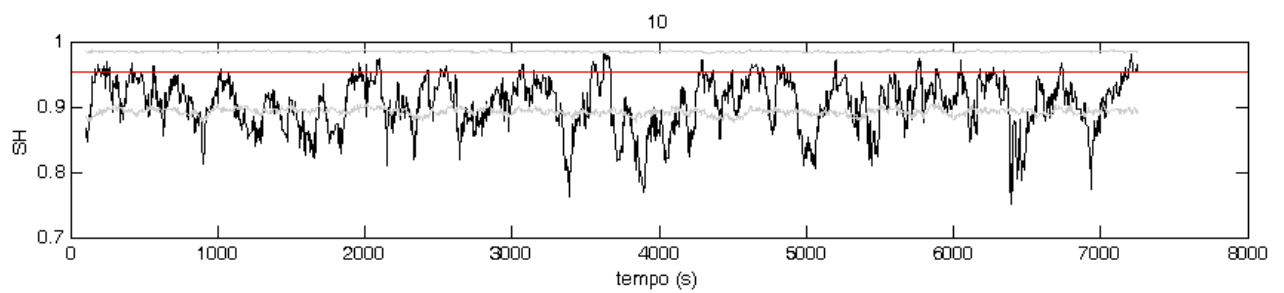
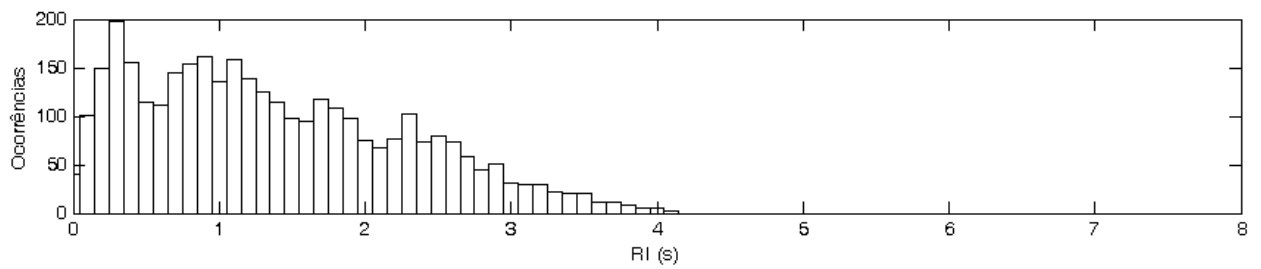
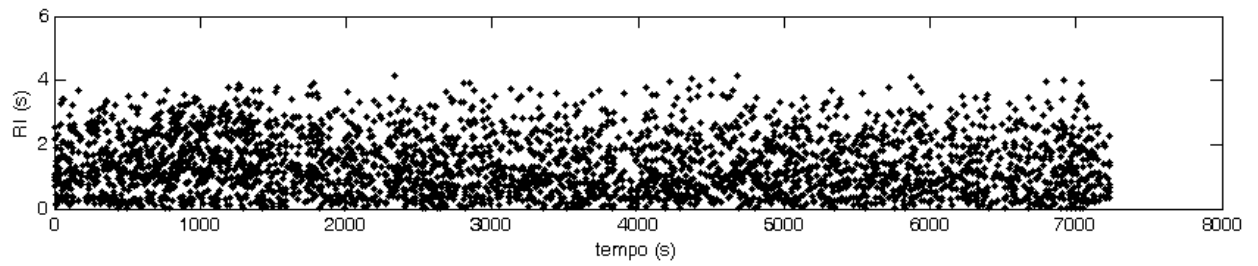
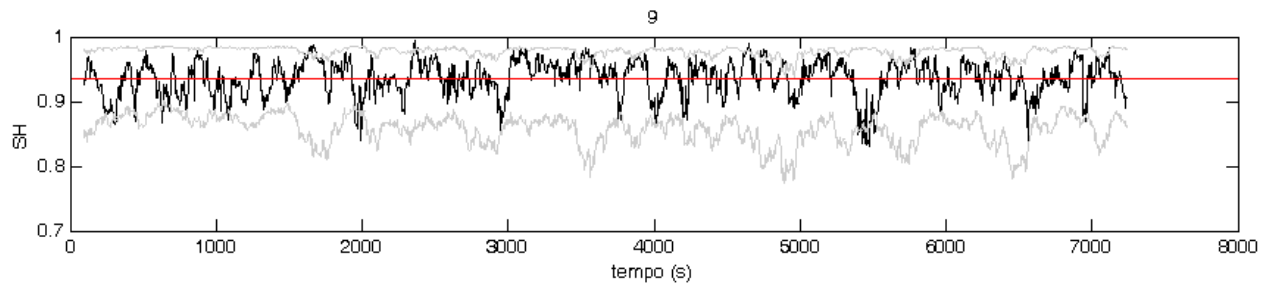


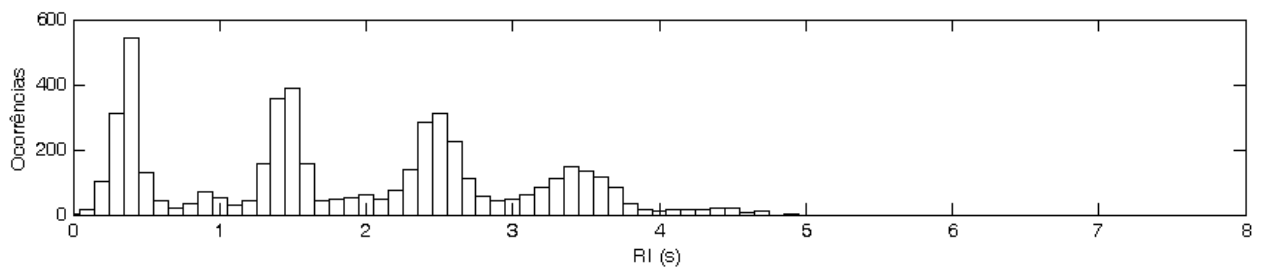
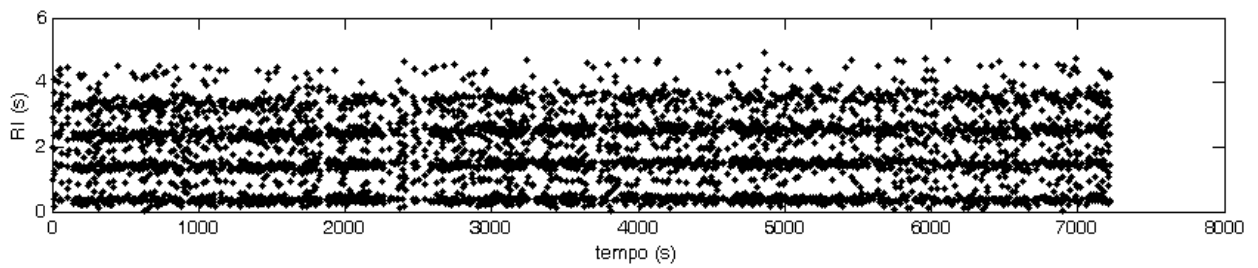
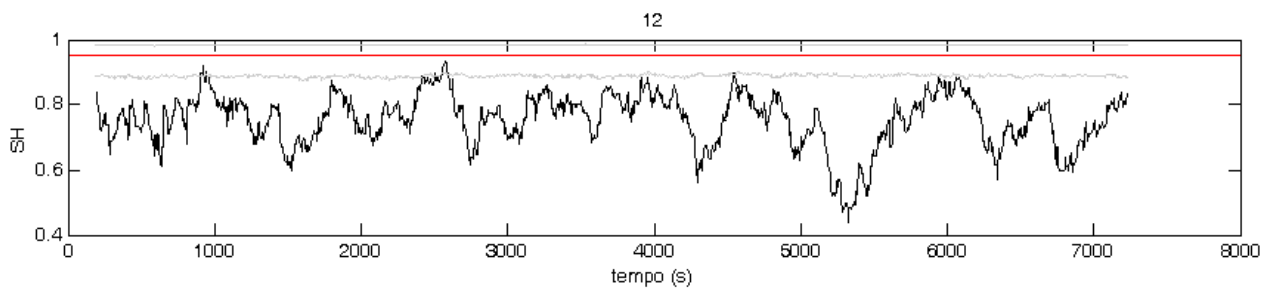
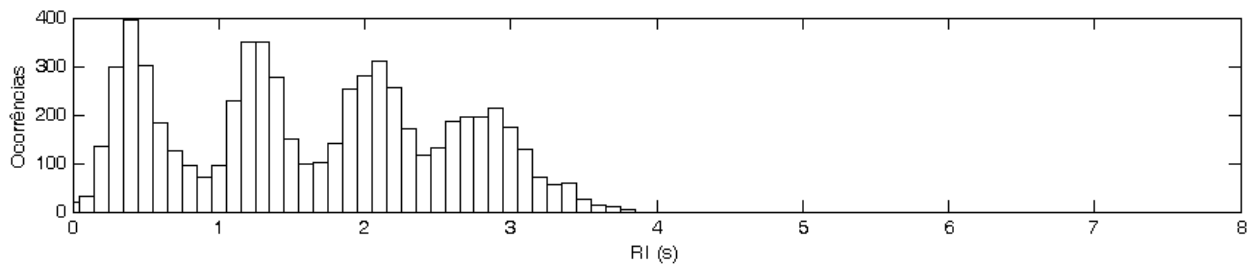
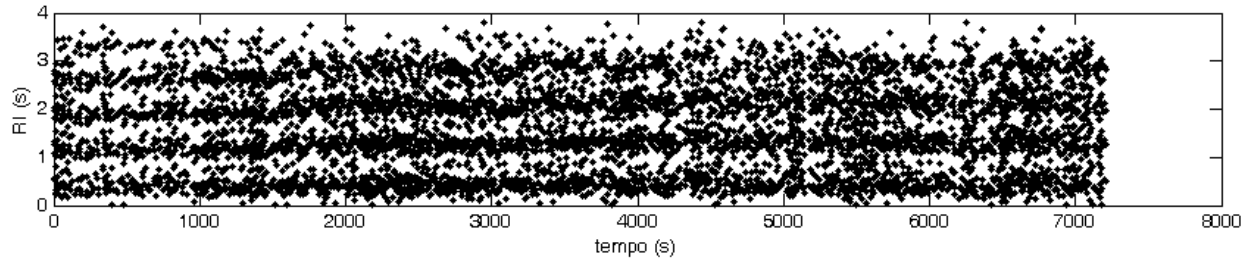
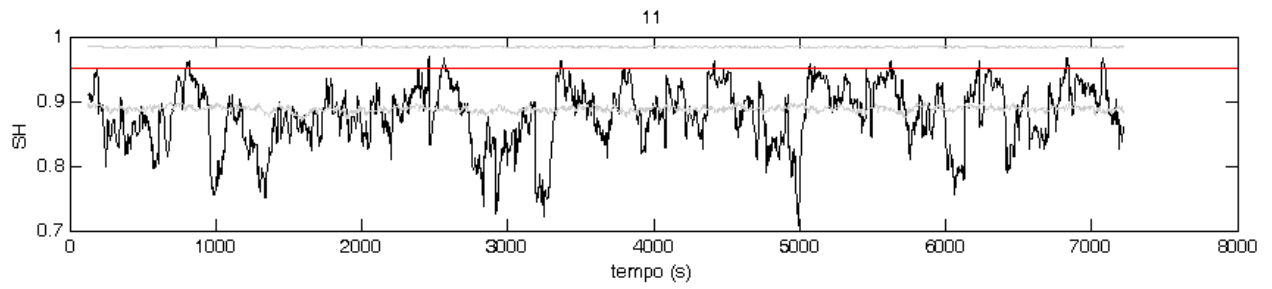


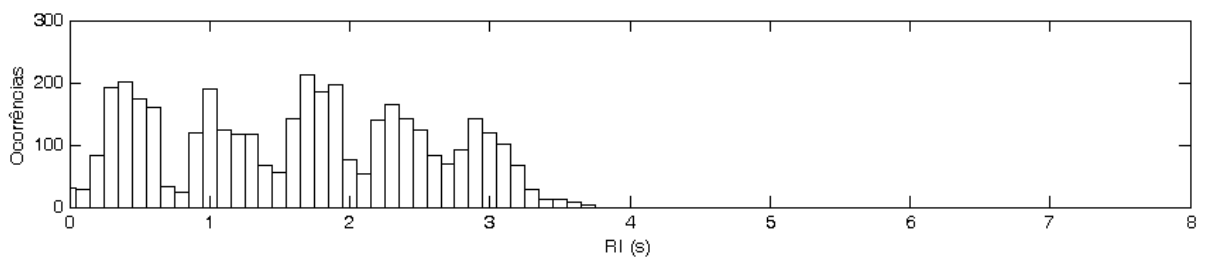
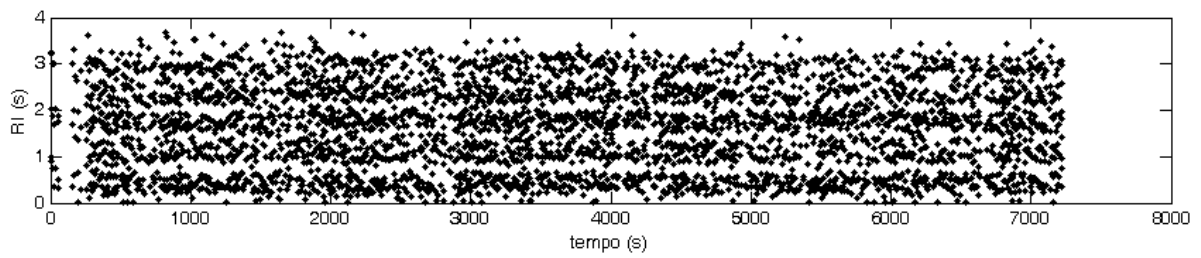
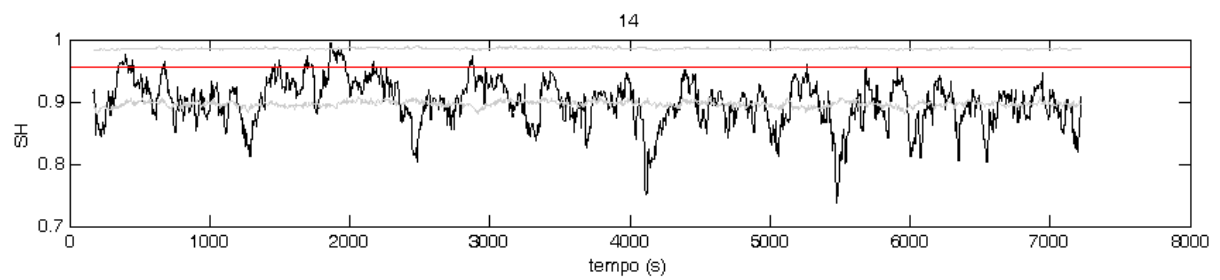
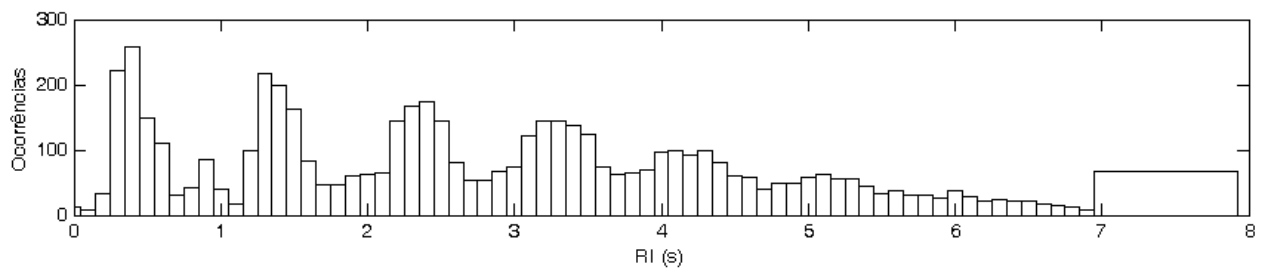
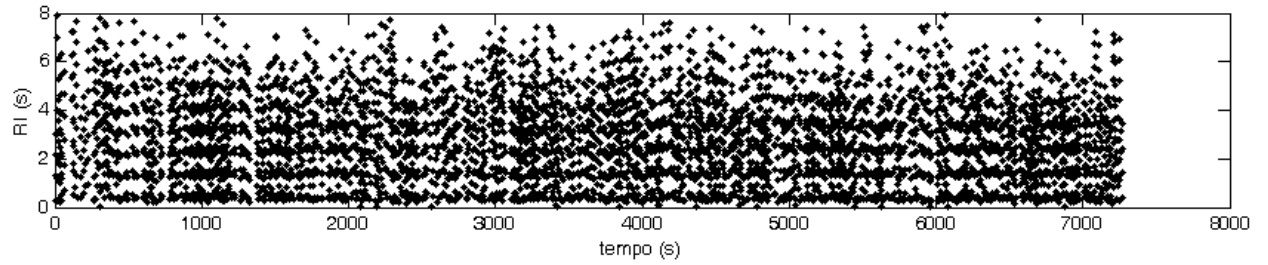
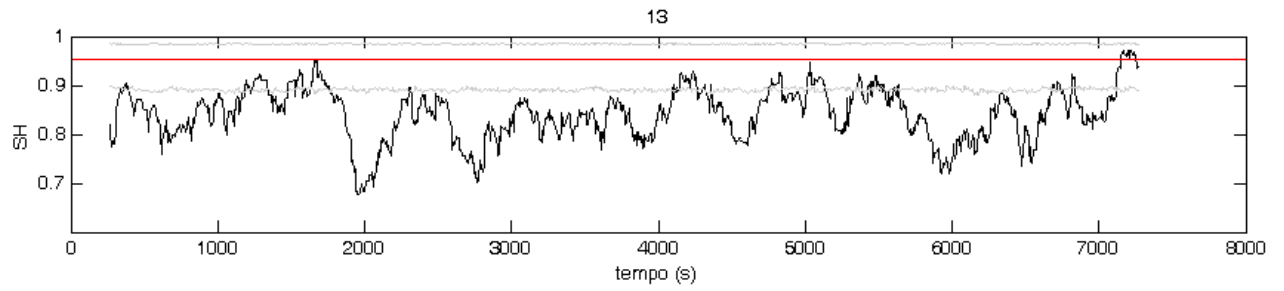


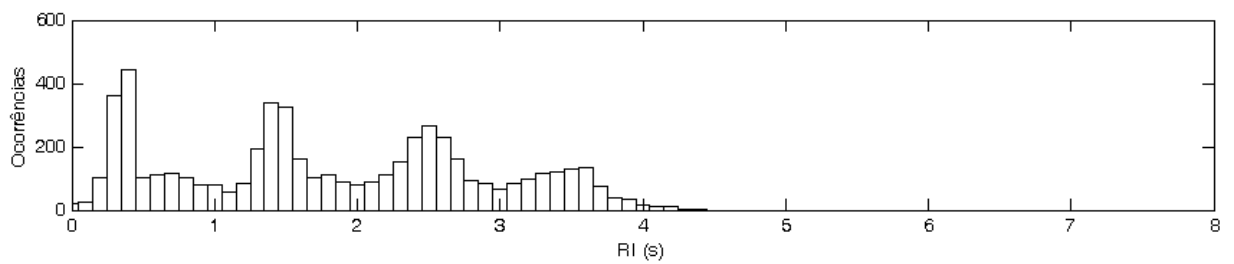
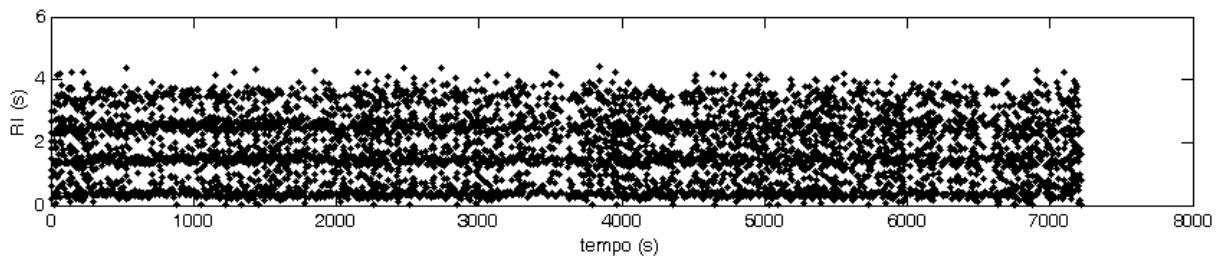
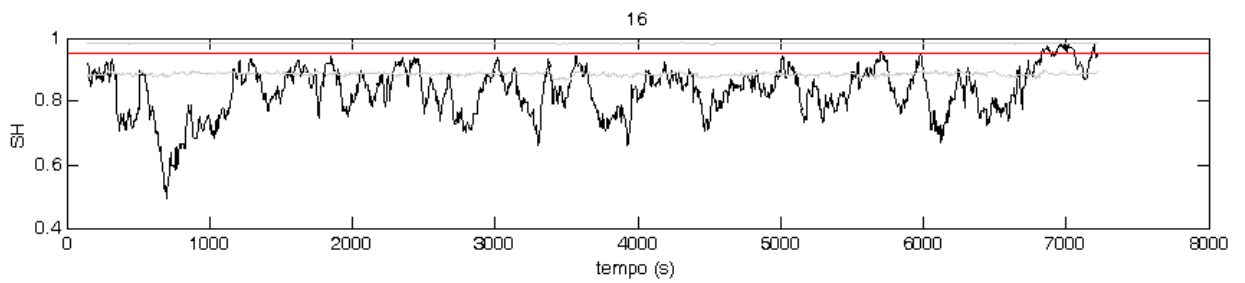
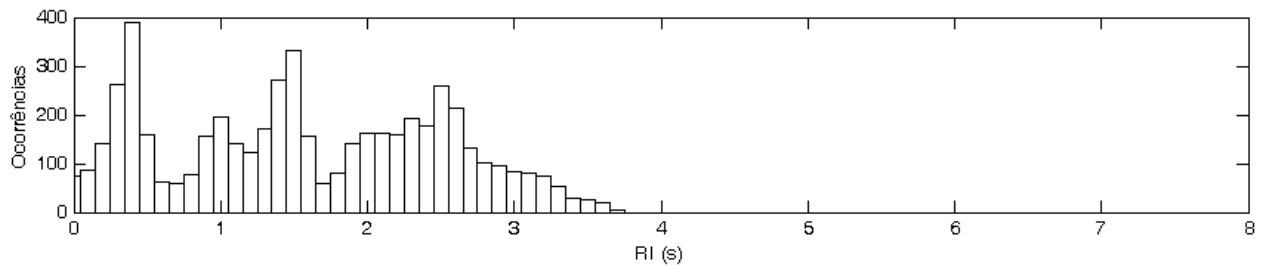
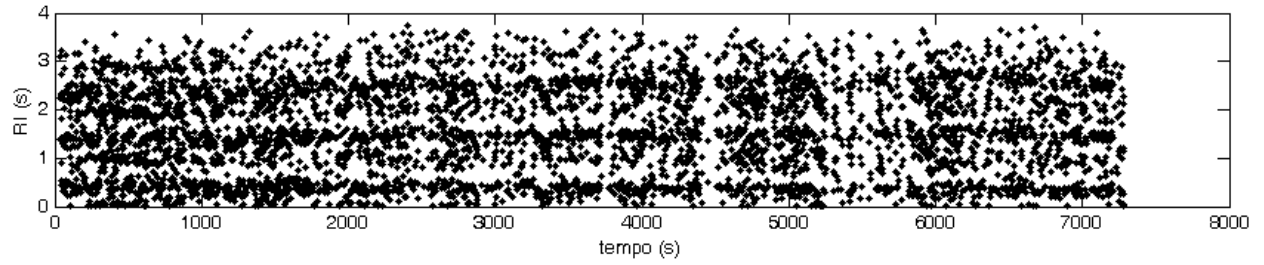
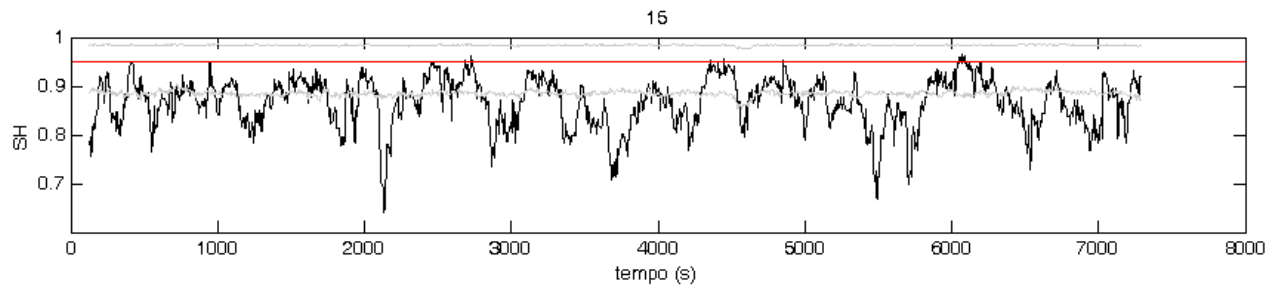


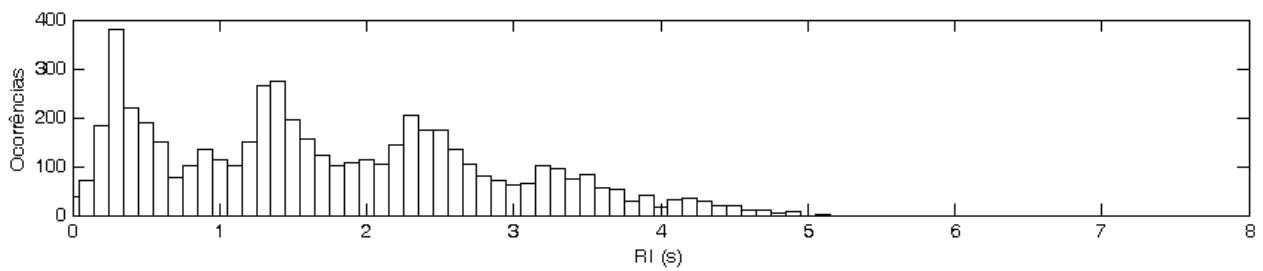
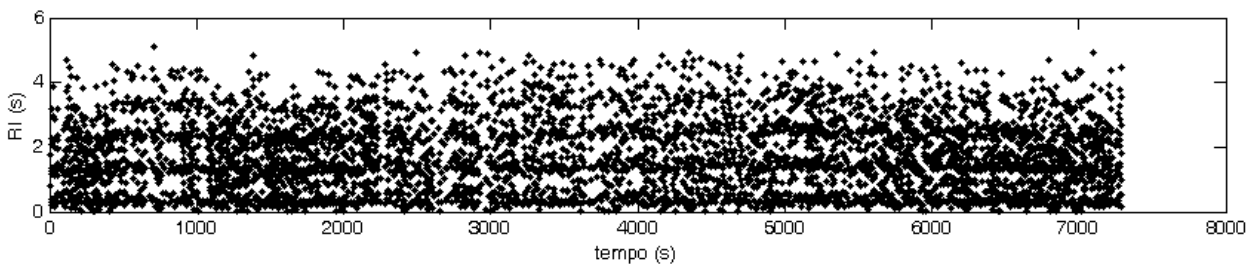
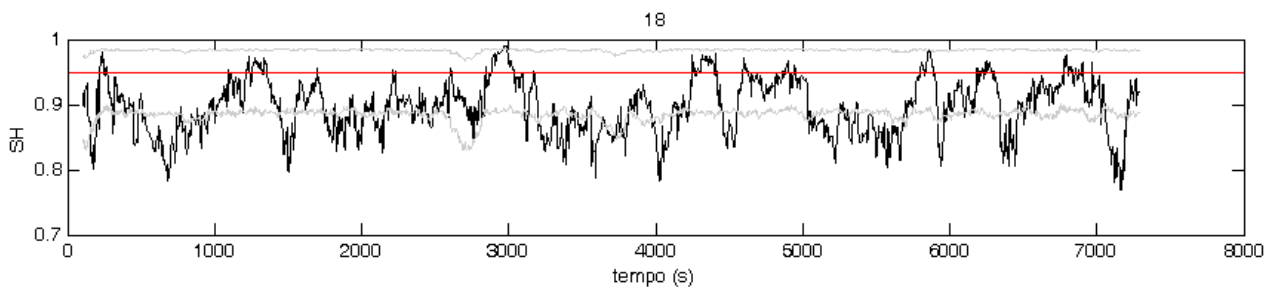
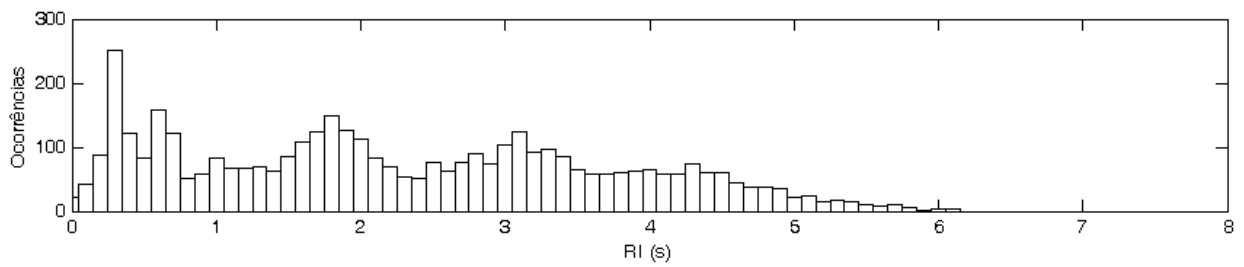
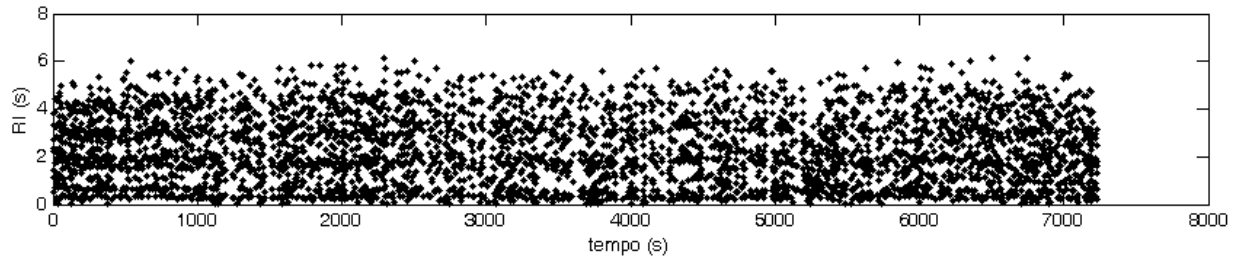
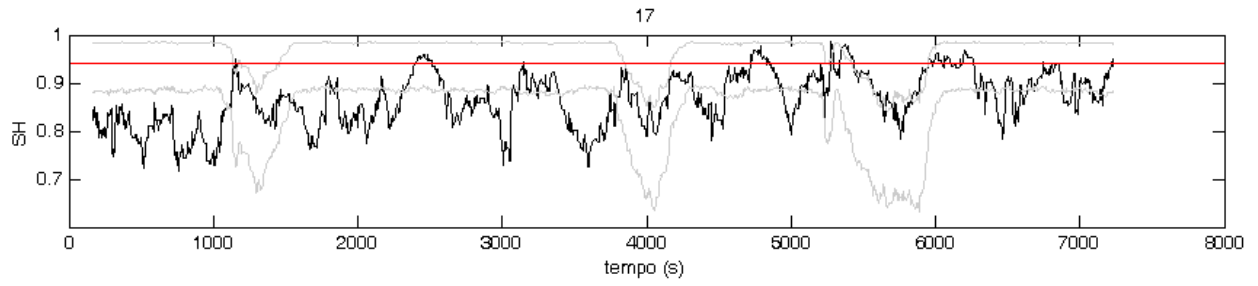


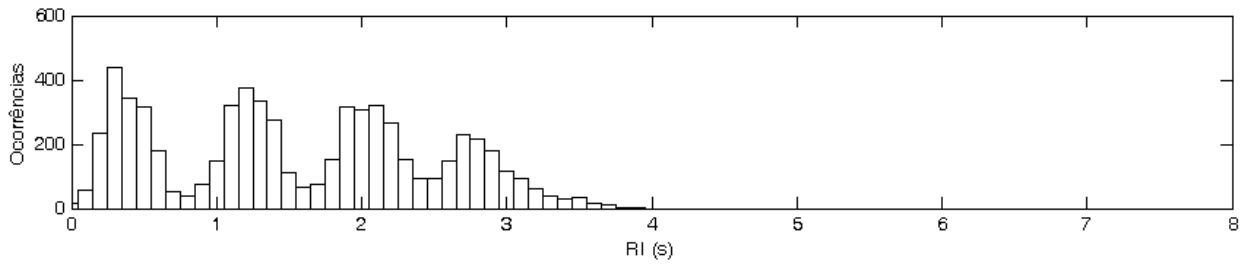
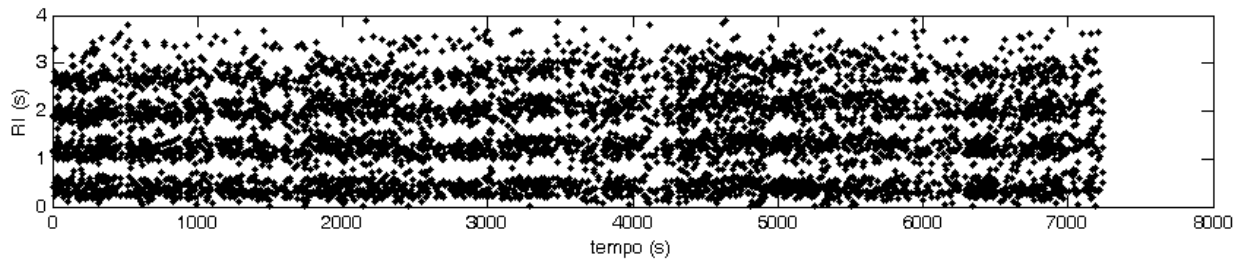
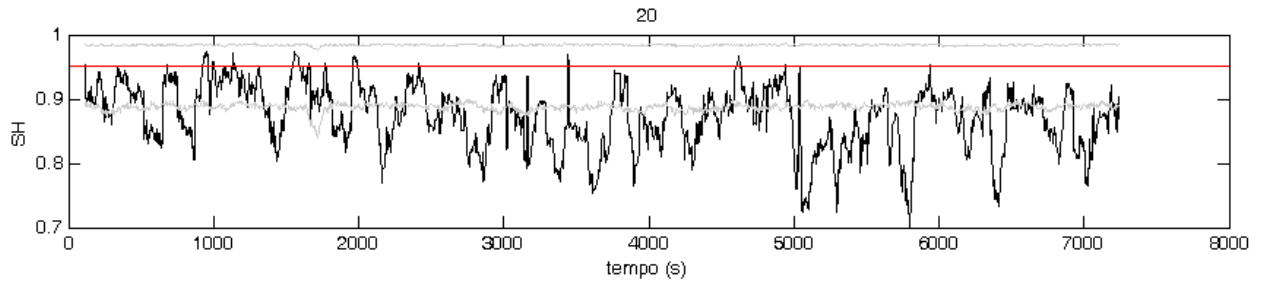
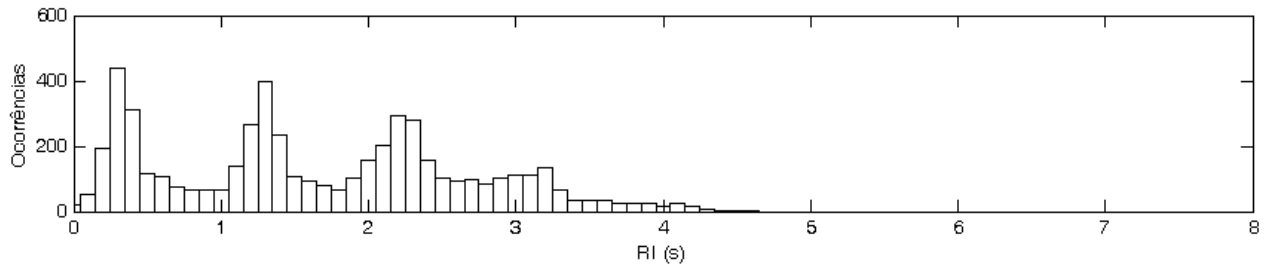
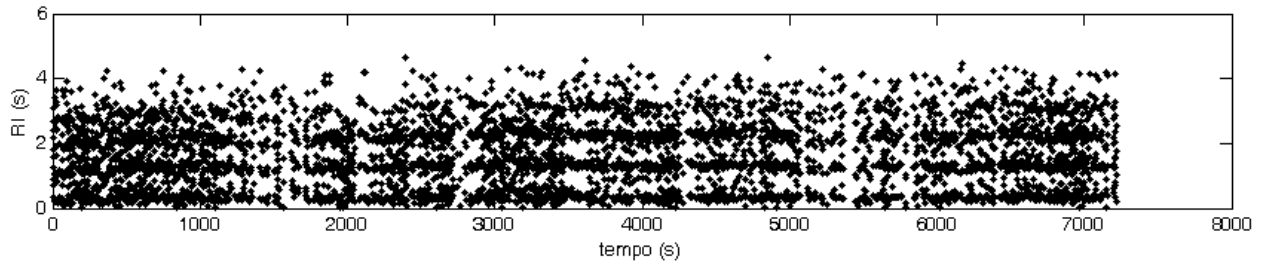
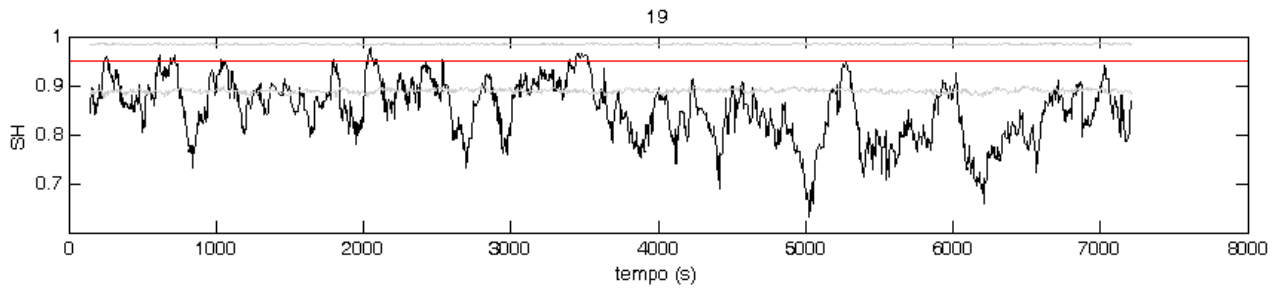




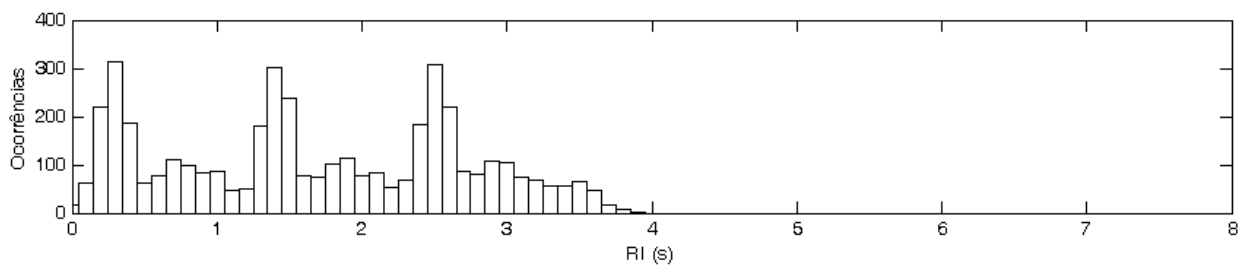
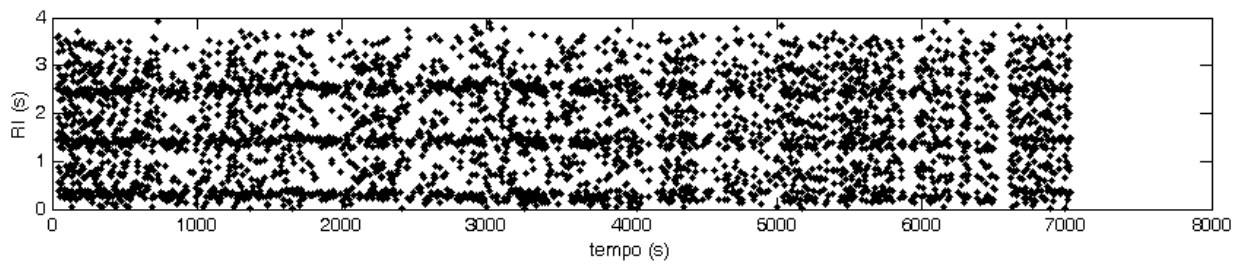
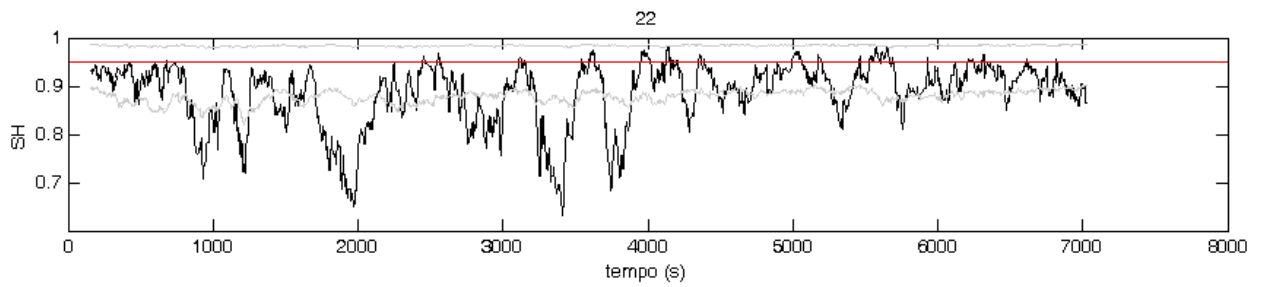
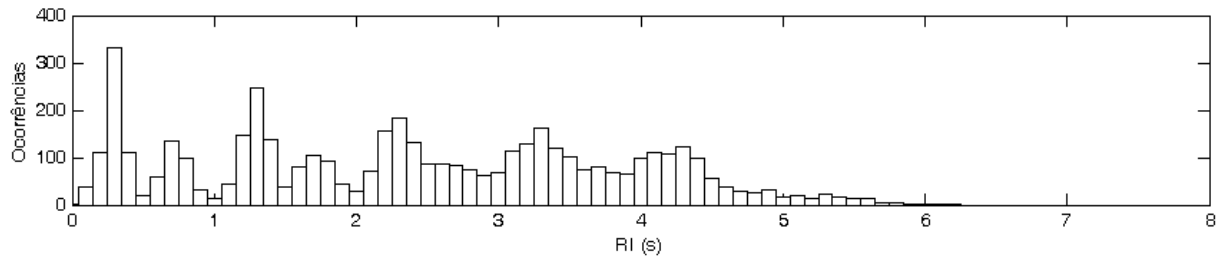
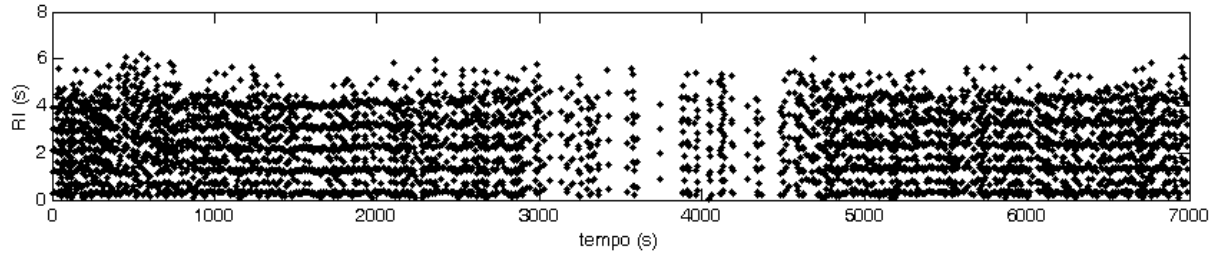
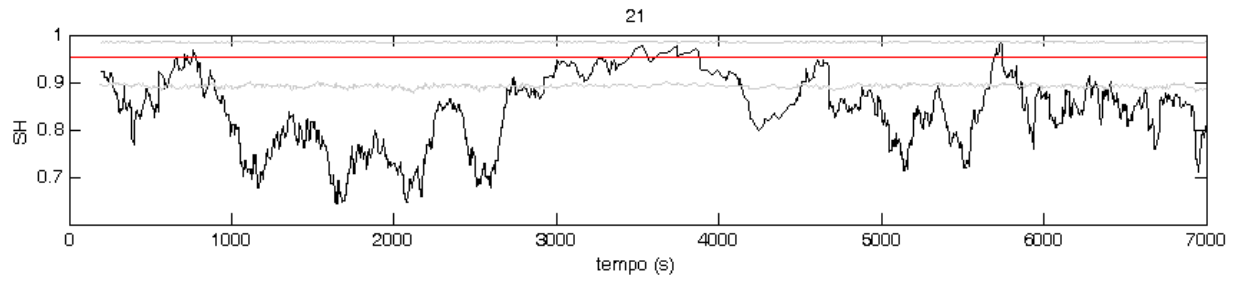


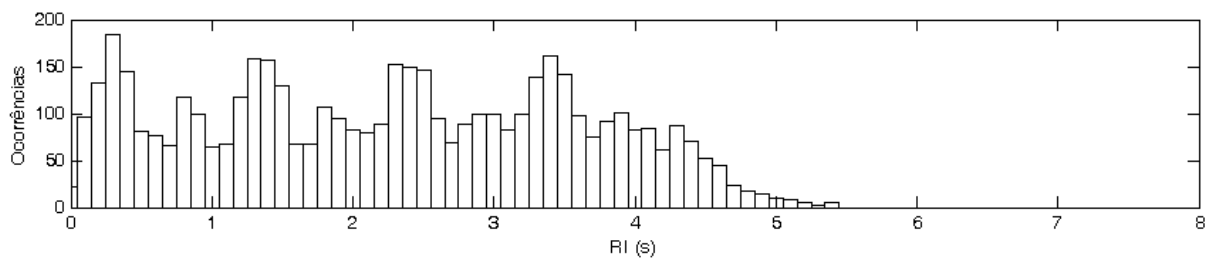
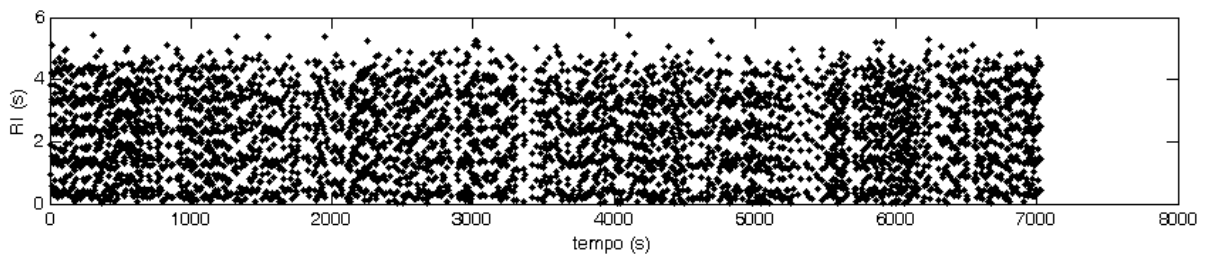
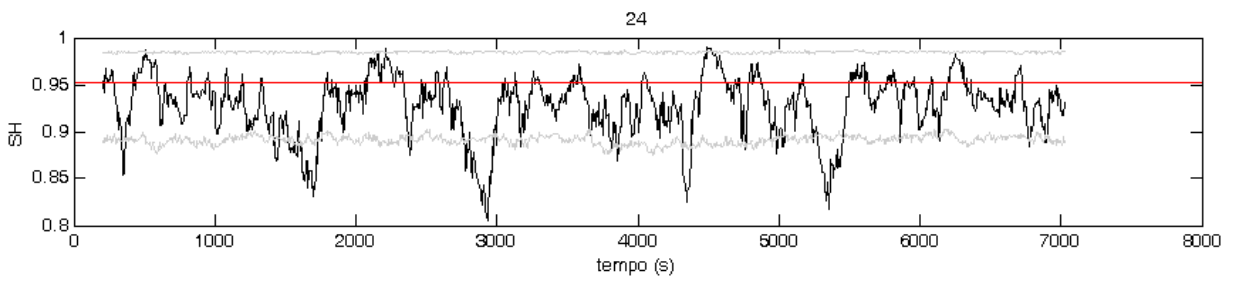
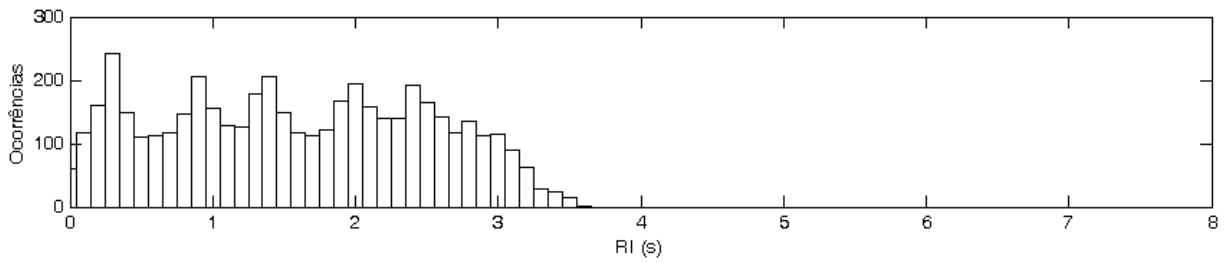
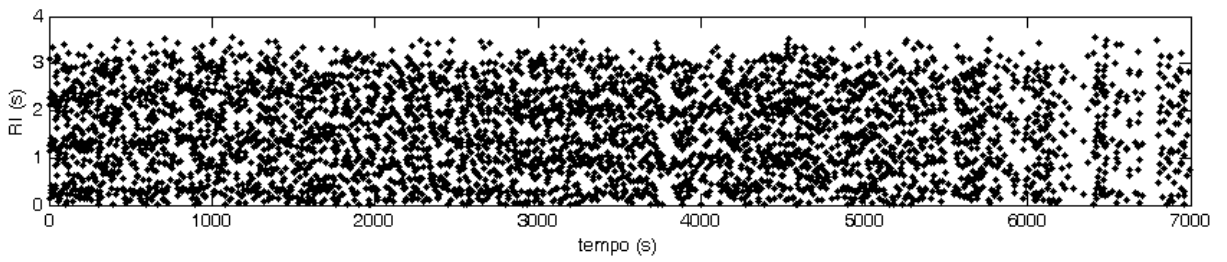
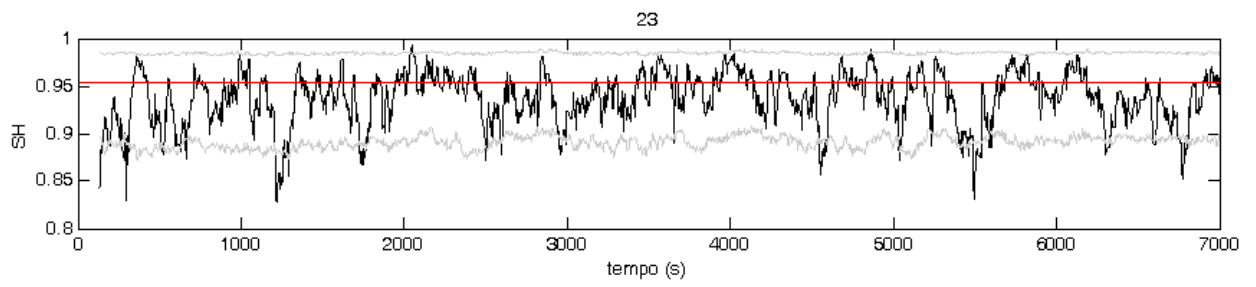


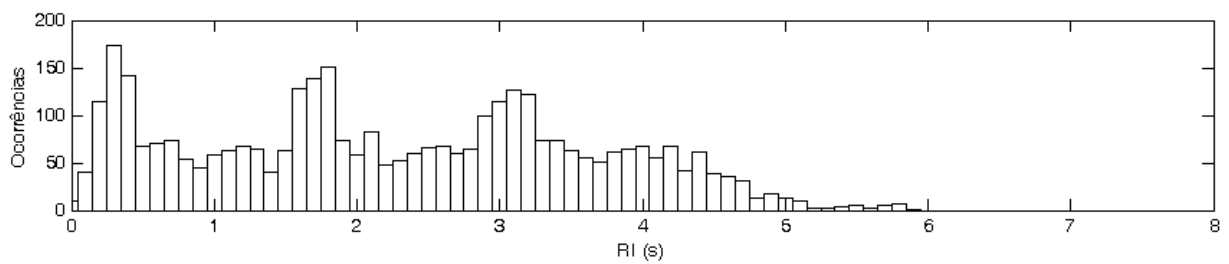
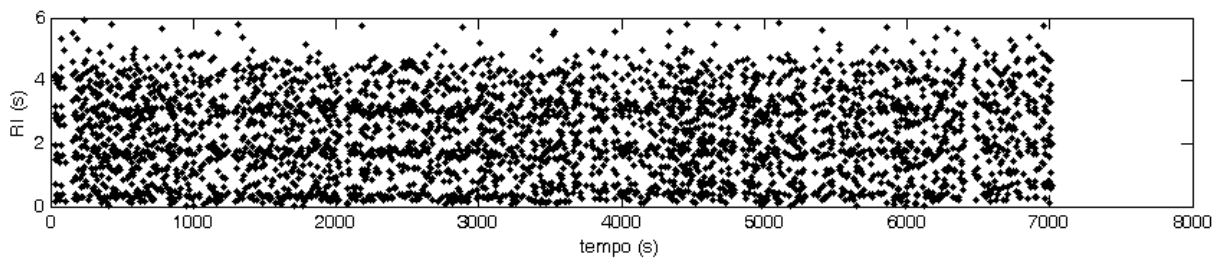
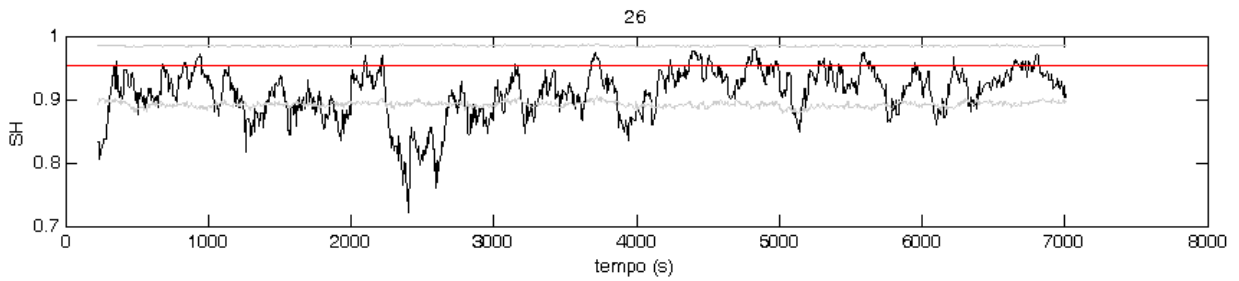
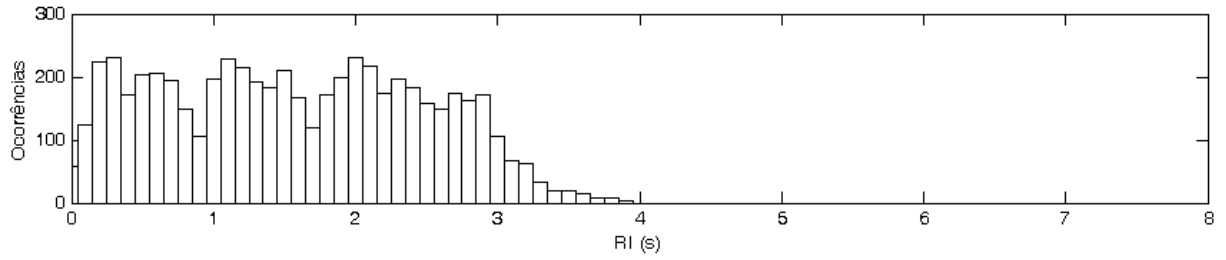
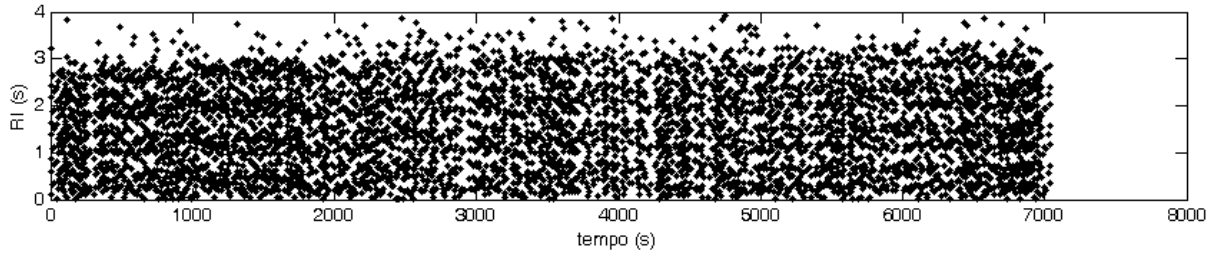
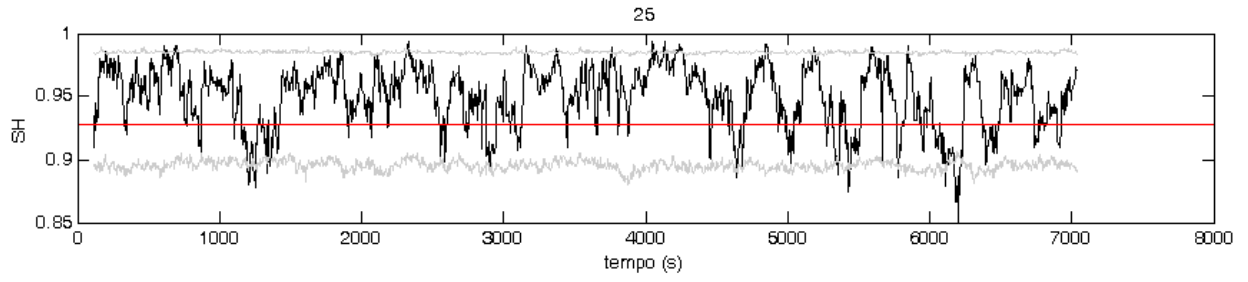


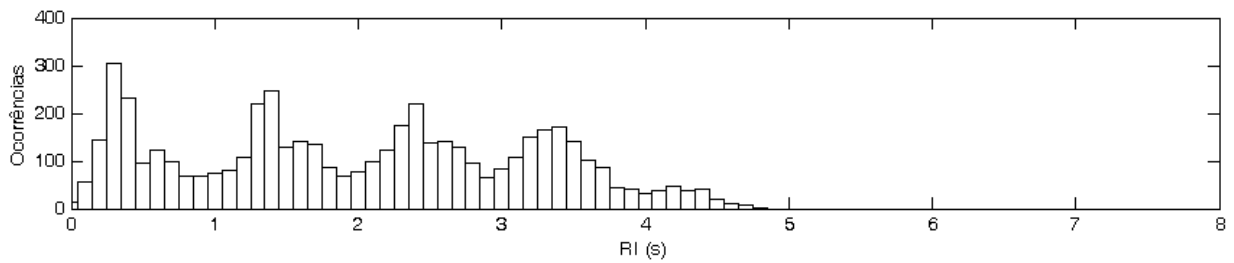
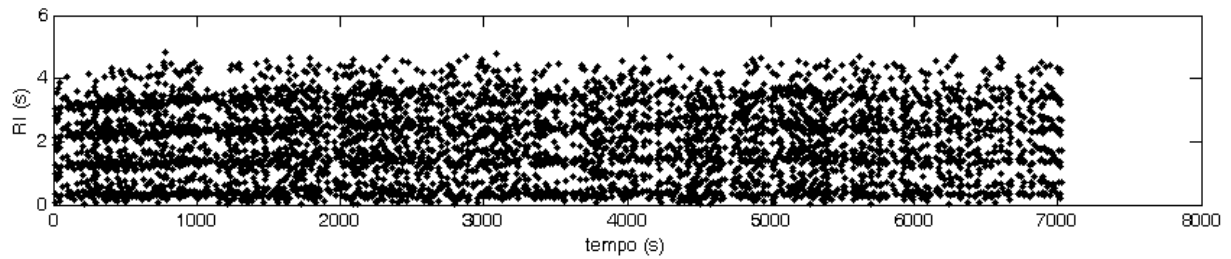
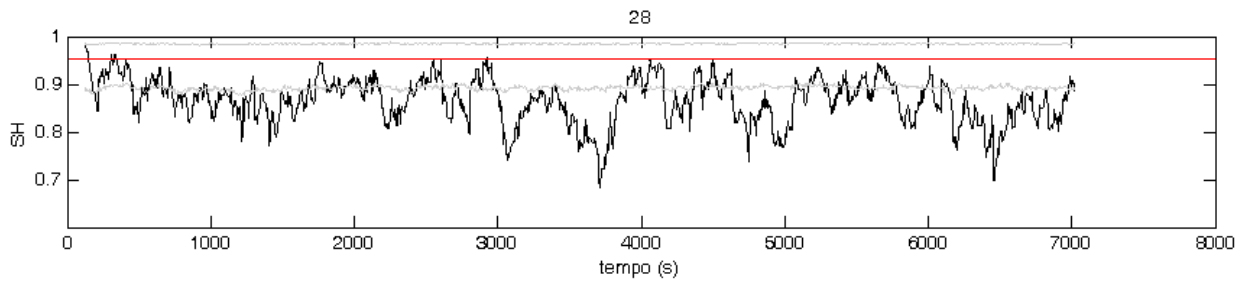
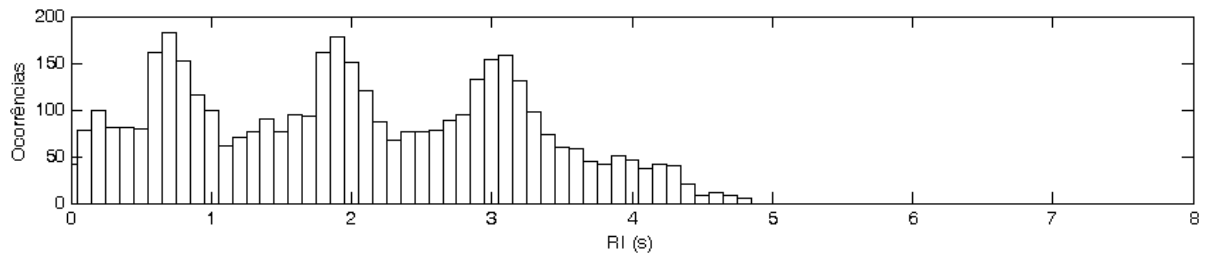
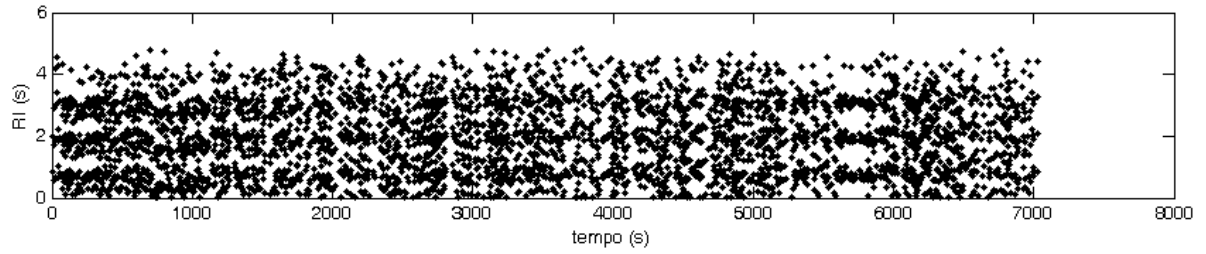
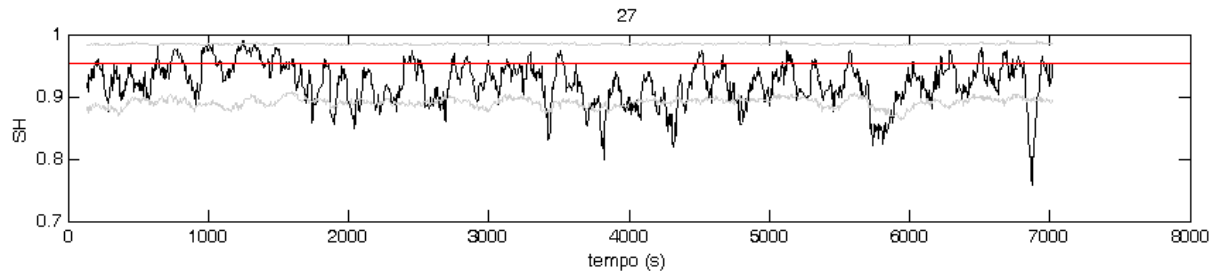


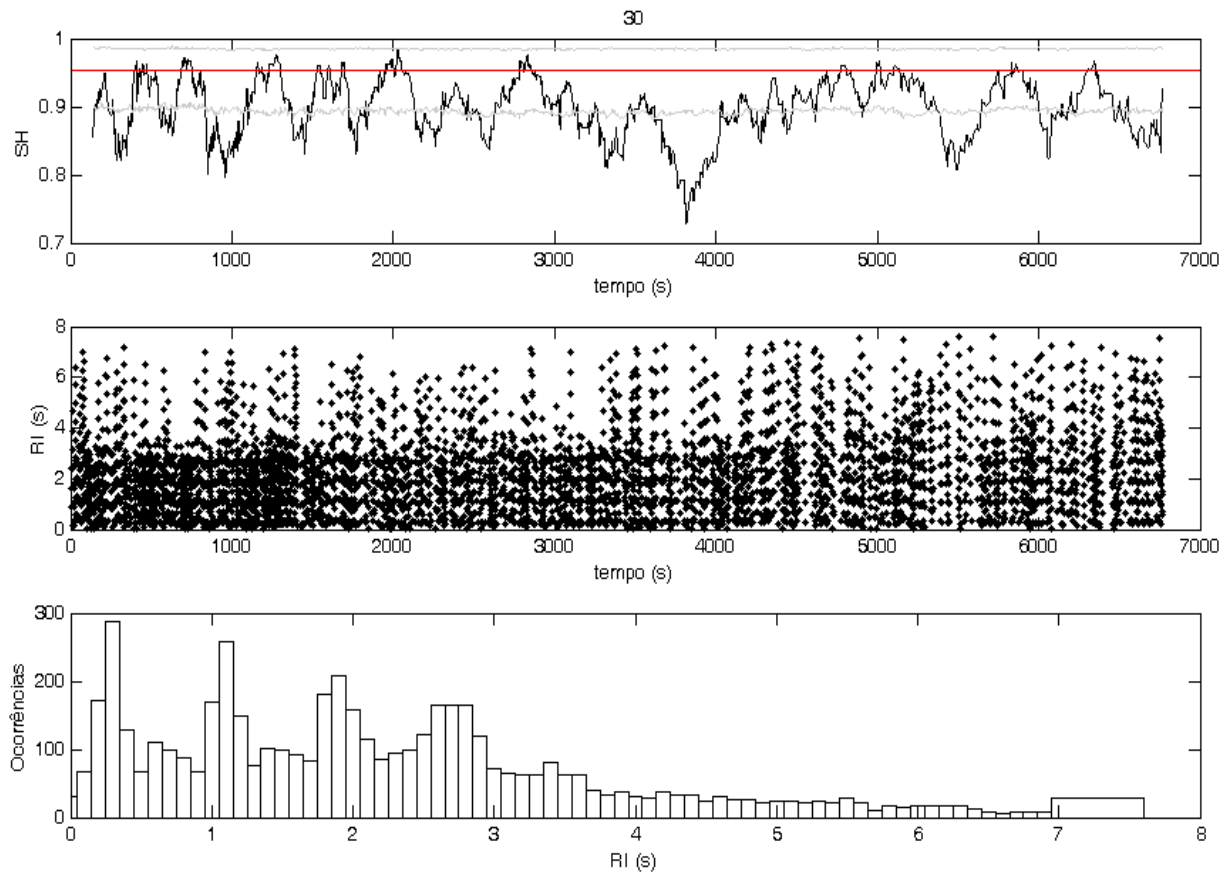
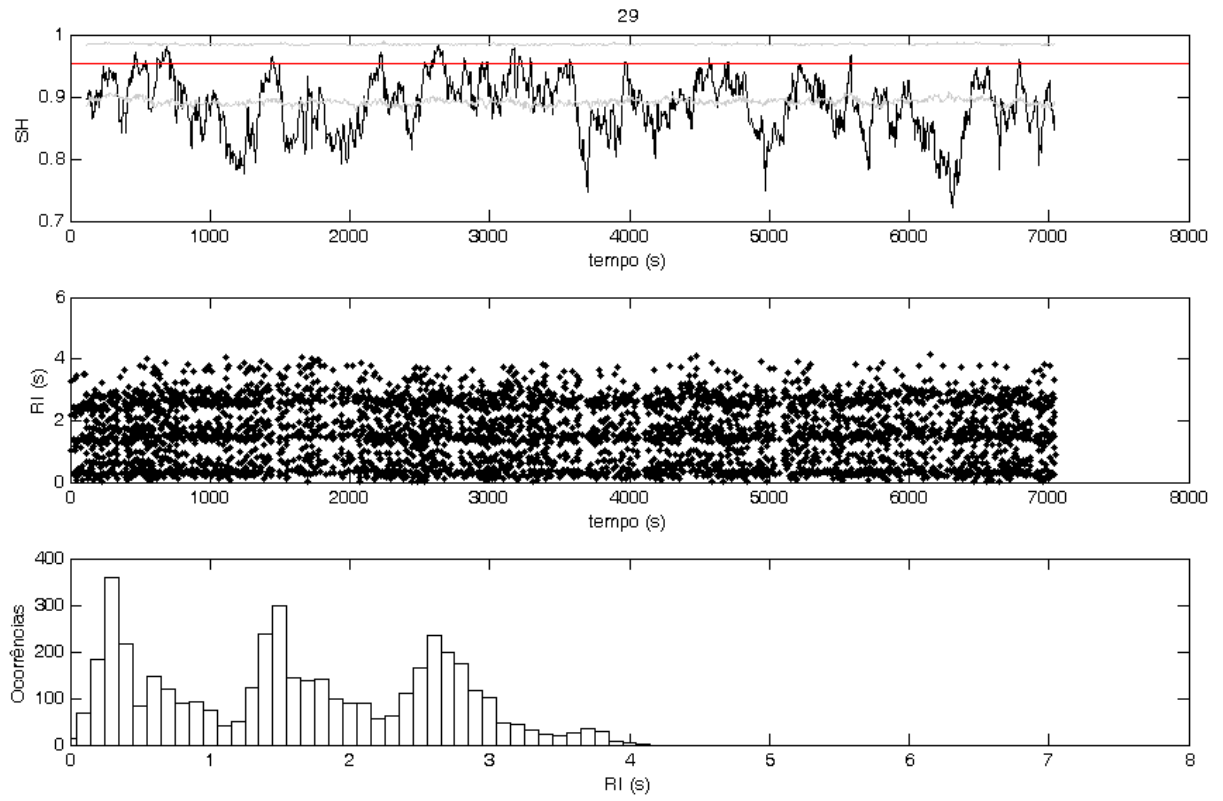


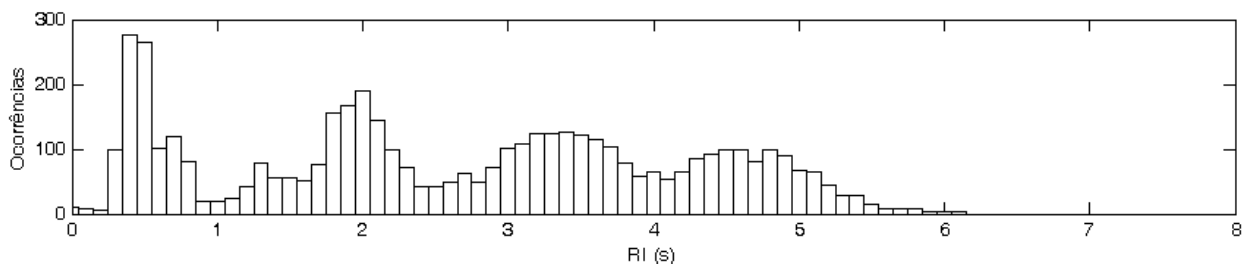
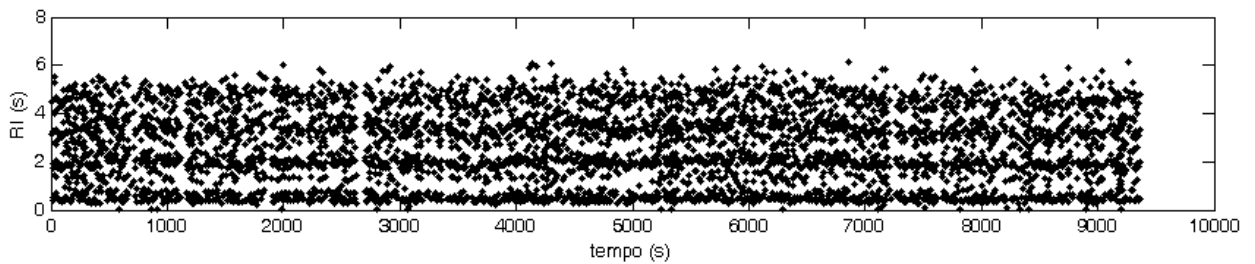
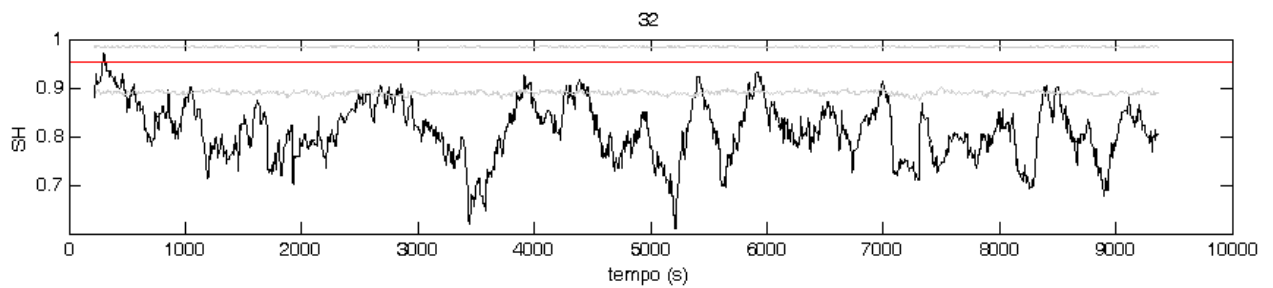
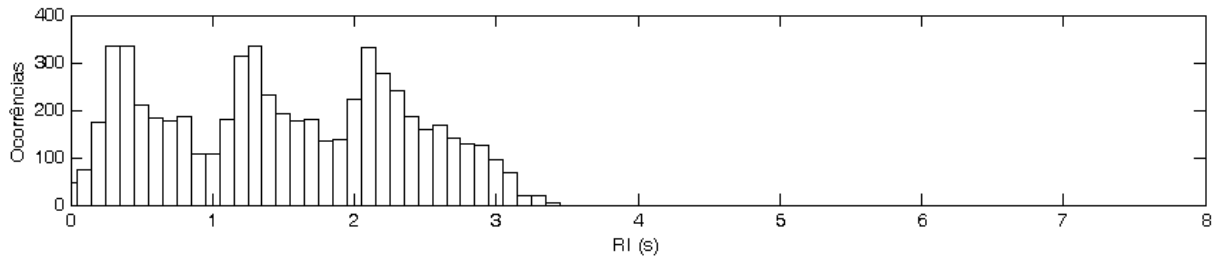
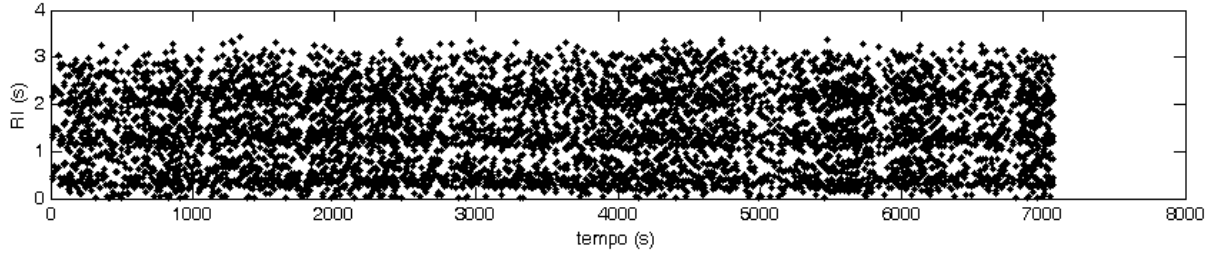
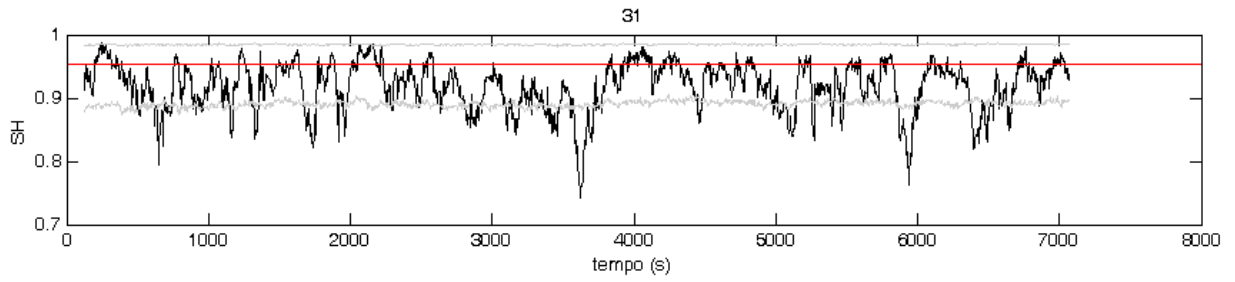


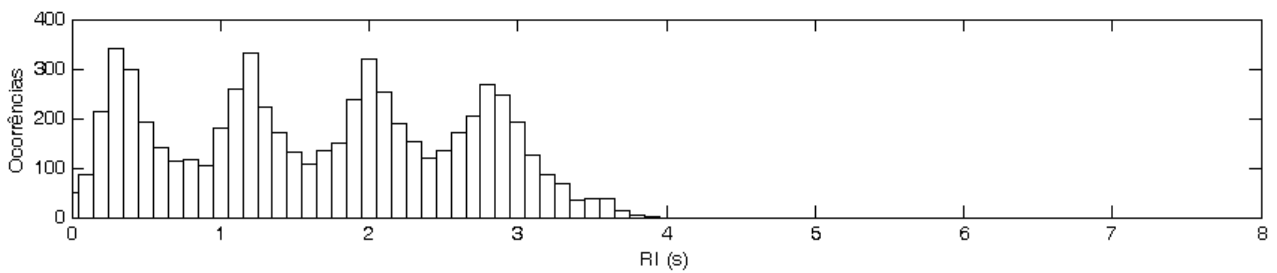
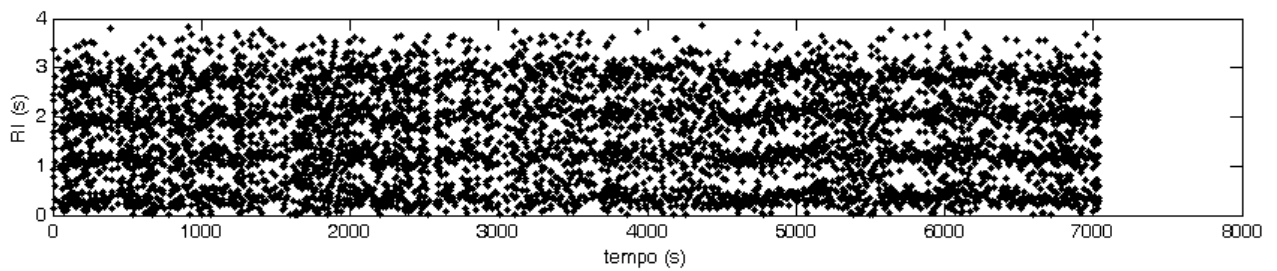
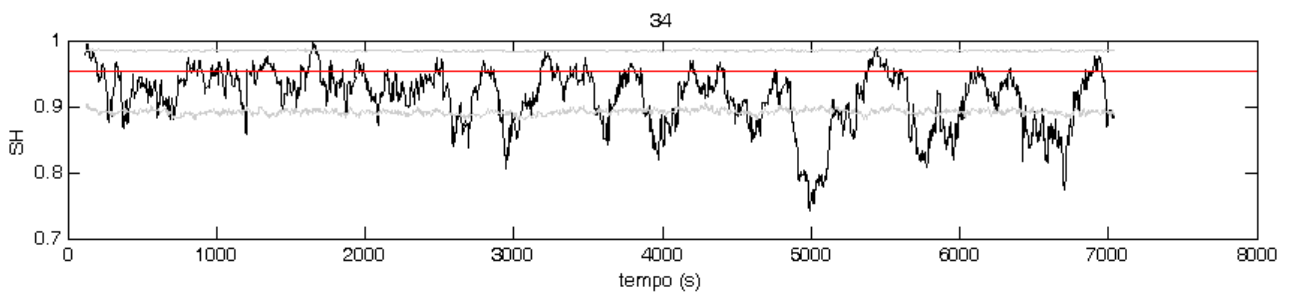
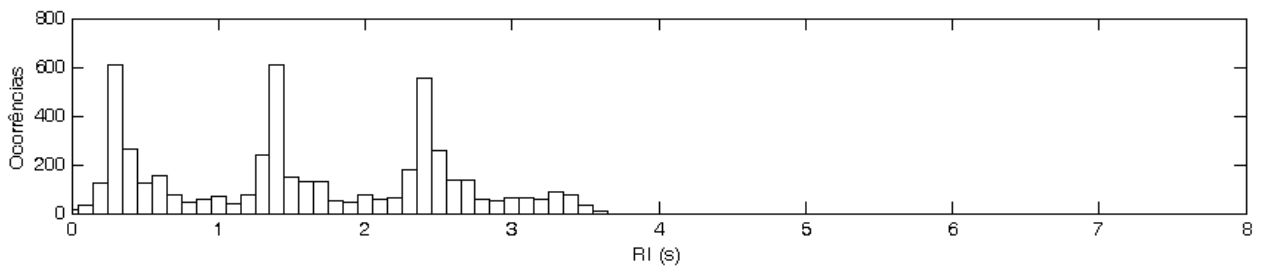
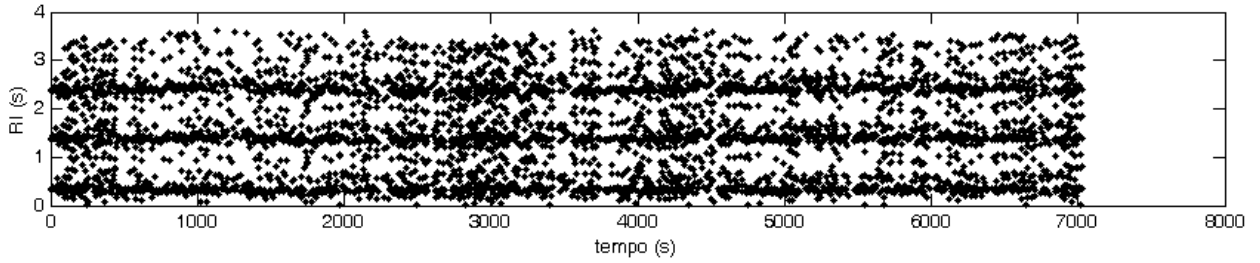
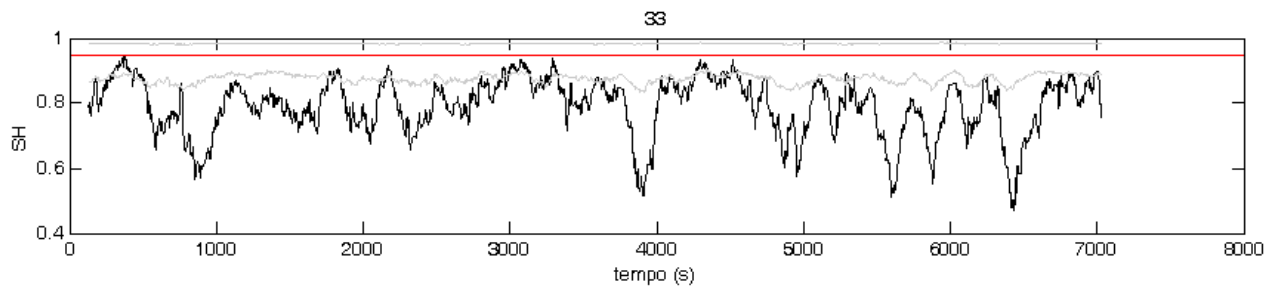


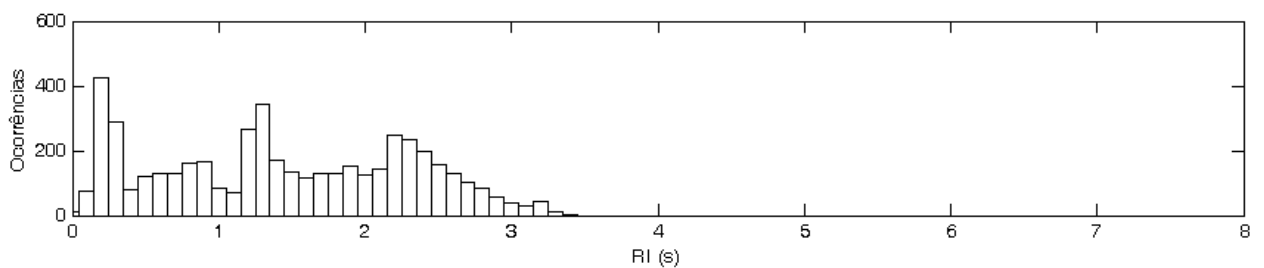
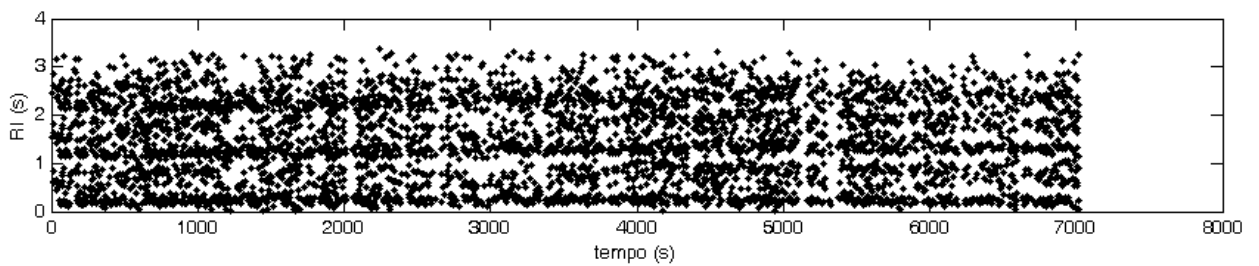
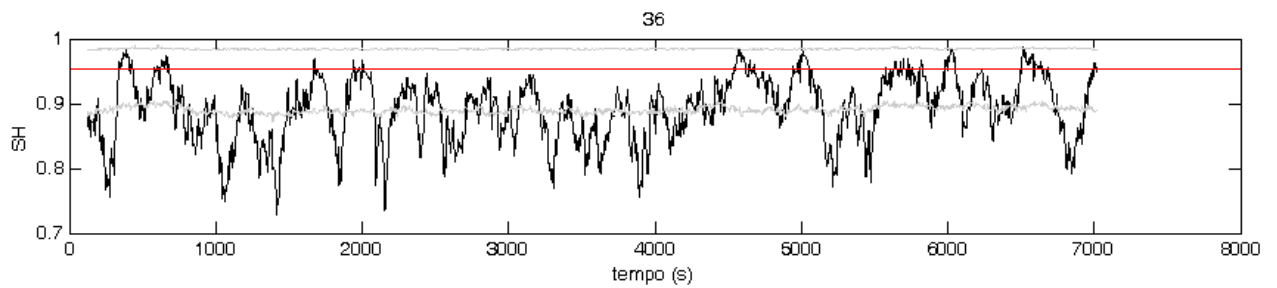
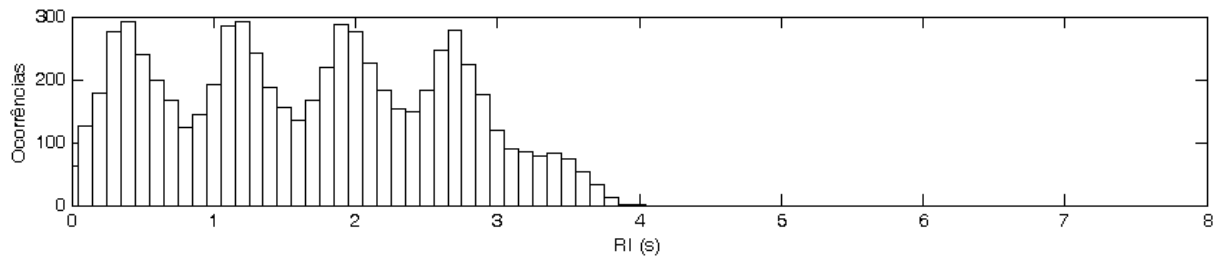
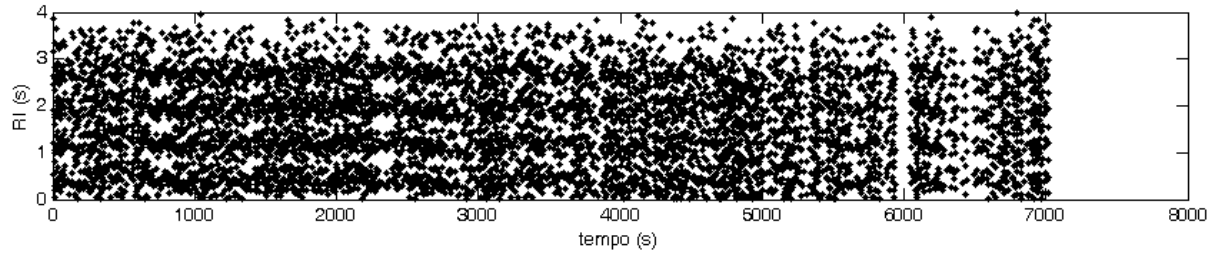
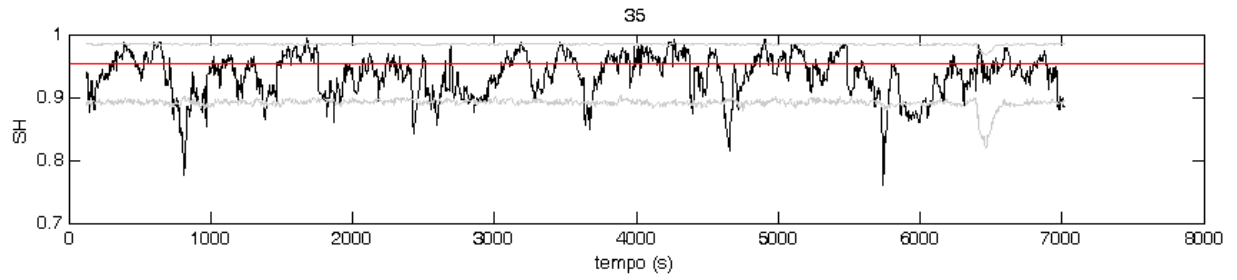




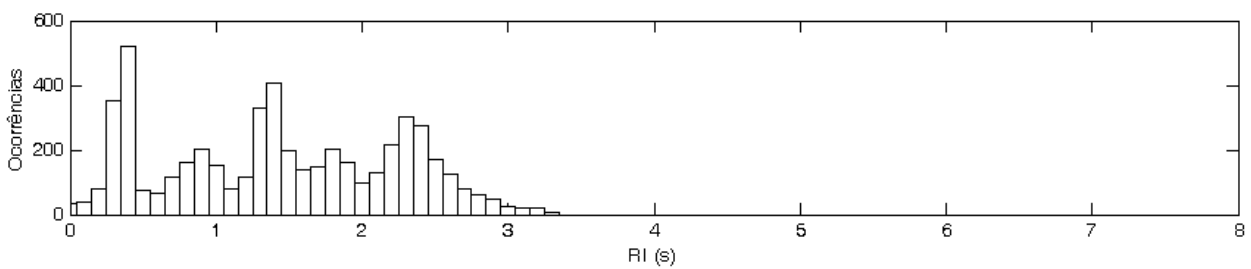
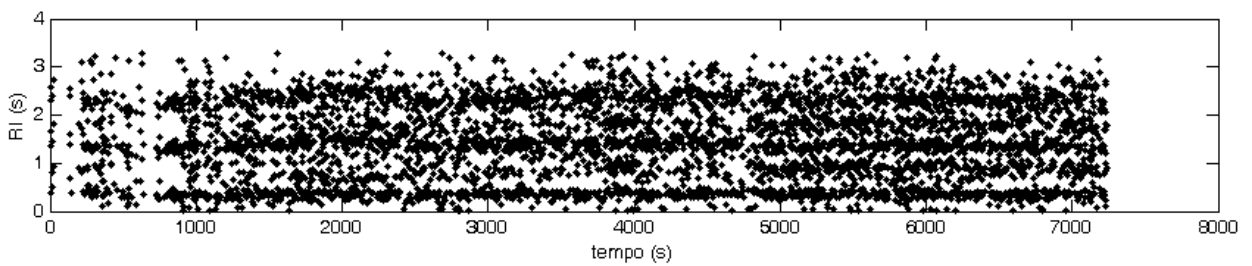
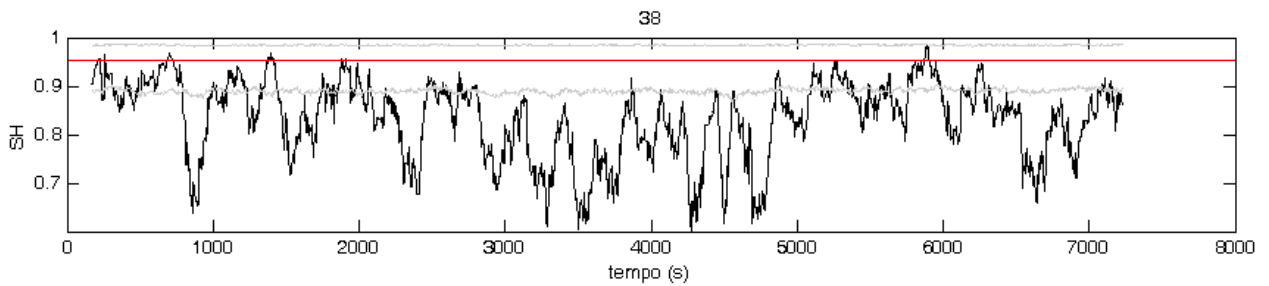
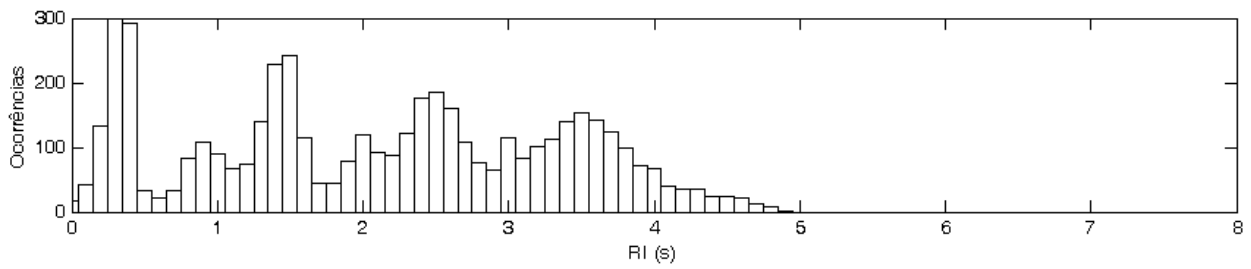
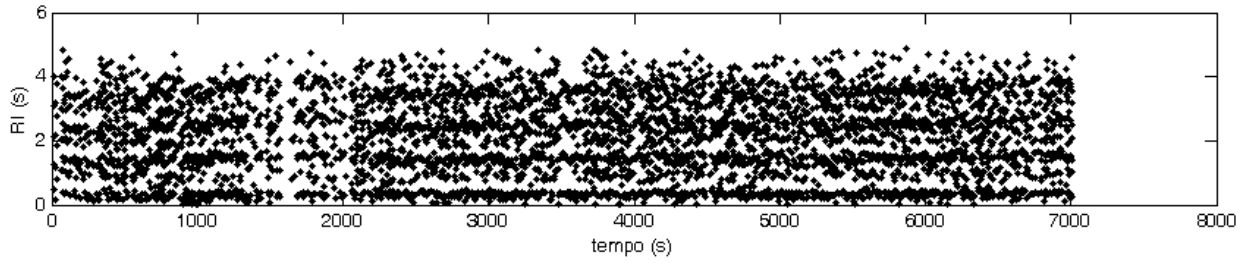
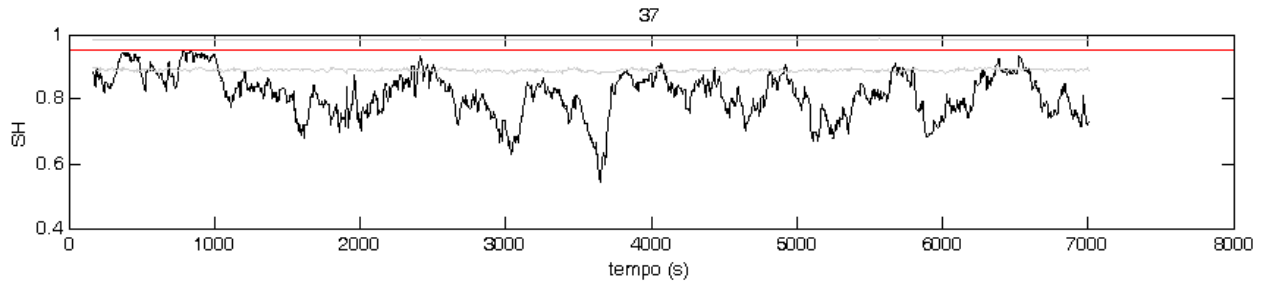


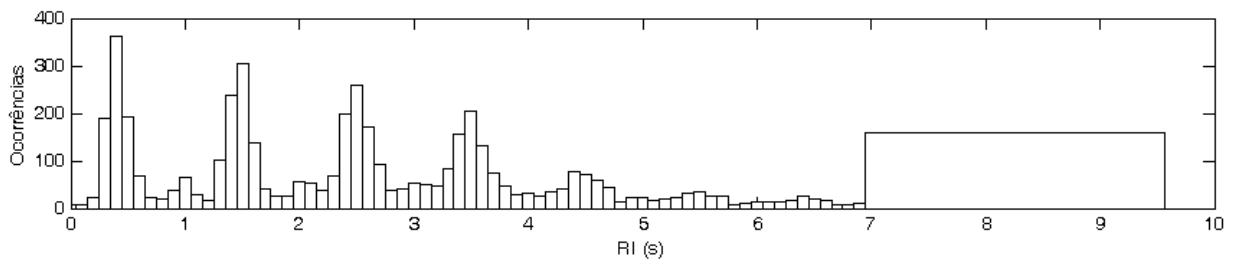
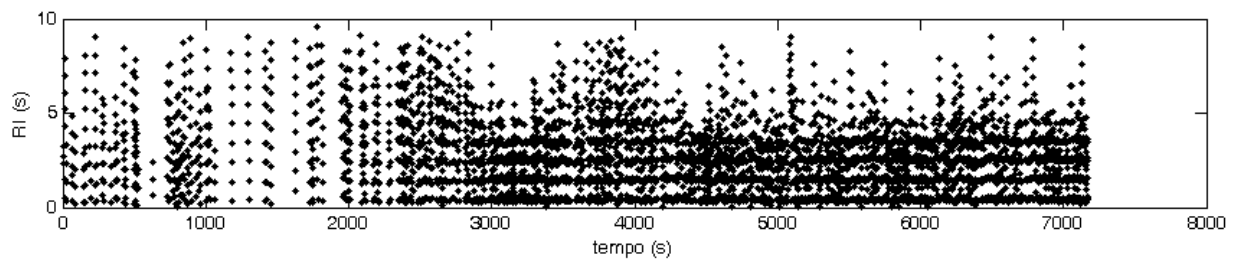
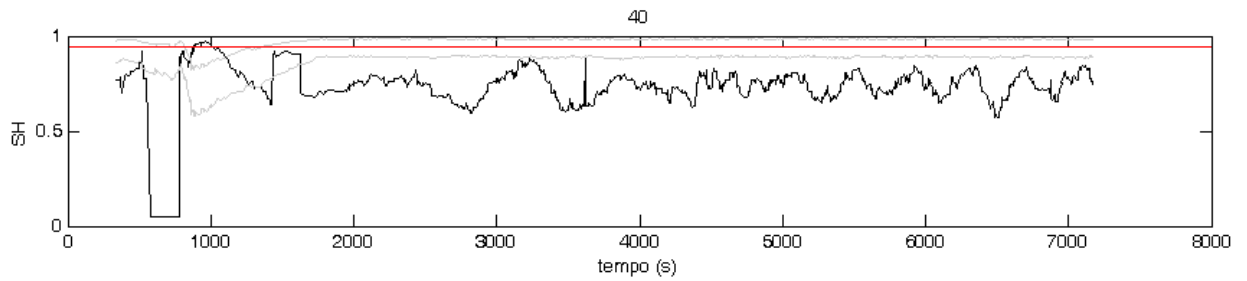
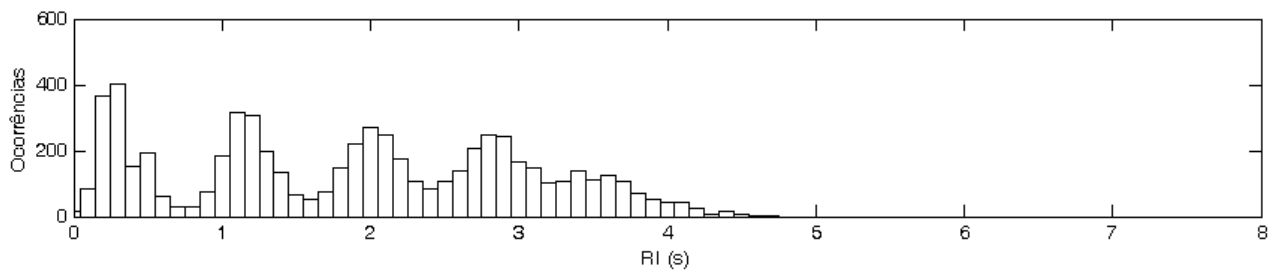
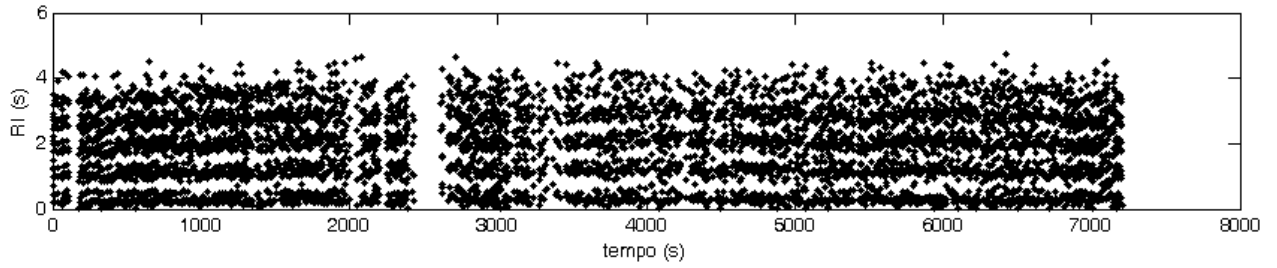
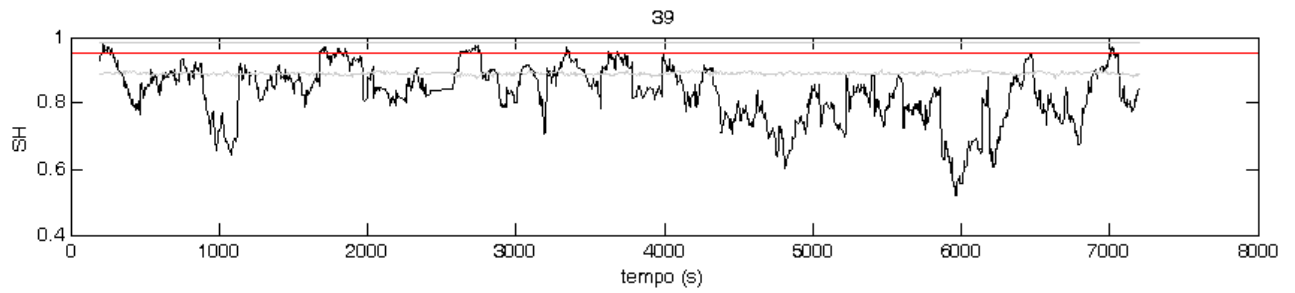












## ANEXO C

### PARÂMETROS DE ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO

Na tabela seguinte, SH%: porcentagem de pontos da entropia relativa de Shannon que ficaram abaixo do limite inferior do intervalo de confiança de 95%;  $RI_{1m}$ : intervalo mediano entre os batimento pré-inspiratórios e as inspirações calculados no sinal real;  $mRI_{1sim}$ : intervalo mediano entre os batimentos pré-inspiratórios e as inspirações calculados no sinal simulado; RI-RI<sub>sim</sub>: resultado do teste estatístico entre os valores reais e simulados de RI. A letra S indica a existência e NS a inexistência de diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

Sujeitos	SH (%)	RI <sub>1m</sub> (s)	RI <sub>1sim</sub> (s)	RI-RI <sub>sim</sub> (s)
1	4,25	0,52	0,50	NS
2	64,89	0,32	0,51	S
3	12,41	0,42	0,50	S
4	77,87	0,32	0,52	S
5	55,40	0,39	0,51	S
6	39,39	0,44	0,58	S
7	29,19	0,45	0,51	S
8	38,23	0,32	0,41	S
9	1,67	0,71	0,61	S
10	34,6	0,35	0,44	S
11	53,92	0,42	0,41	NS
12	98,79	0,38	0,51	S
13	82,1	0,42	0,48	S
14	45,73	0,58	0,66	S
15	57,21	0,41	0,51	S
16	2,66	0,39	0,50	S
17	45,04	0,51	0,53	NS
18	37,52	0,39	0,48	S
19	69,92	0,35	0,45	S
20	55,94	0,37	0,41	S
21	78,35	0,35	0,48	S
22	34,97	0,38	0,55	S
23	6,57	0,52	0,53	NS
24	11,6	0,43	0,51	S
25	2,44	0,43	0,40	NS
26	28,09	0,52	0,67	S
27	15,53	0,66	0,59	S
28	67,15	0,39	0,49	S
29	48,17	0,38	0,57	S
30	39,91	0,33	0,40	S
31	20,89	0,41	0,44	S
32	89,74	0,53	0,71	S
33	87,53	0,35	0,52	S
34	25,64	0,38	0,41	S
35	9,79	0,40	0,38	S
36	46,20	0,39	0,41	S
37	87,24	0,38	0,54	S
38	75,56	0,42	0,49	S
39	73,34	0,29	0,41	S
40	89,66	0,42	0,47	S
<b>Média ±dp.</b>	46,12 ± 28,85	0,43 ± 0,09	0,50 ± 0,08	

## **ANEXO D**

A presente dissertação de mestrado inspirou o desenvolvimento de dois trabalhos, sendo o primeiro apresentado na 5<sup>th</sup> Conference of the European Study Group of Cardiovascular Oscillation (2008) e o segundo submetido e aceito no XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (2008).

## Does Respiratory Sinus Arrhythmia imply privileged locations for the occurrence of the heartbeats within the respiratory cycle?

Thiago Lopes\*, Alessandro Beda\*, Paulo Granja\*, Frederico C. Jandre\* e Antonio Giannella-Neto\*

**Abstract**— The respiratory sinus arrhythmia (RSA) has been widely studied and quantified. However, its physiological role is not clear. Previous works support the idea that RSA has the function of improving gas exchange, by matching perfusion to ventilation within each respiratory cycle. This implies the redistribution of heartbeats in privileged locations within the respiratory cycle. This implication has not been investigated quantitatively so far. In order to provide some preliminary evidence, we tested if the probability of heartbeats occurrences during inspiration, when respiratory volume is high, and around the onset of expiration would be significantly different if RSA was not present (i.e random probability). The main result is that, although such a significant difference exists, its magnitude is limited (<3.7%) to a point that allows to question if the statistical significance found does really correspond to a physiological significance. Hence, our results confirm the hypothesis that privileged locations for the occurrence of the heartbeats exist, but question the idea that in humans RSA improves gas exchange simply by a relocation of beats within the respiratory cycle.

### I. INTRODUCTION

The respiratory sinus arrhythmia (RSA) is a widely studied phenomenon, mediated by an interaction of complex feedback control systems [1]. However, little is known yet about the active role that RSA plays in human physiology, making some authors hypothesize that RSA might be simply the byproduct of other mechanisms [2]. In one of the few studies on this regard, Hayano et al. proposed that RSA has the function “to improve pulmonary gas exchange, by matching perfusion to ventilation within each respiratory cycle, and hence, suppressing unnecessary heartbeats during expiration and ineffective ventilation during the ebb of perfusion” [3], interpretation supported by others [4]. An implication of this theory is that privileged locations for the occurrence of the heartbeats should exist within the respiratory cycle, associated with ventilation to perfusion matching. However, as far as the authors are aware, this aspect has not been quantitatively investigated so far, possibly because of the difficulties in identifying such locations.

In order to provide some preliminary evidence, this work aimed at investigating three basic and specific aspects of RSA: if heartbeats are more likely to occur

during inspiration, and/or when respiratory volume is high (i.e. close to the end-inspiratory volume), and/or around the onset of expiration.

### II. METHODS

Two datasets were considered: the *Fantasia* database [5], involving 40 healthy subjects in spontaneous breathing (SB) watching the *Fantasia* movie for 120 min in supine position; and a paced-breathing (PB) study carried out in our lab, involving 18 young healthy adults in sitting position performing, after an initial rest baseline (RB), PB at three respiratory frequencies (RF), 6-12-20 bpm (inspiration/expiration ratio 1:2). For both experiments, ECG and respiration were continuously monitored, the latter using a plethysmographic belt for the *Fantasia* study, and a pneumotachograph connected to a face mask for the PB study.

The location of R peaks in the ECG was estimated using a method described in a previous study [6]. The onset of inspiration and expiration were detected using an algorithm based on zero-crossing from either the flow signal or the numerical derivative of the output signal of the plethysmographic belt. The automatic detection was followed by manual editing to remove artifacts. Respiratory volume was computed from the flow signal through numerical integration, and the tidal volume ( $V_T$ ) was estimated as the respiratory volume at the end of inspiration. Given the identical further analysis adopted and for the sake of simplicity, in the rest of this paper also the output signal of the respiratory belt will be named respiratory volume, and also its displacement within a respiratory cycle will be named  $V_T$ .

For each subject, only the data regarding the respiratory cycles with a length within the 95% range were considered for further analysis, in order to avoid biases given by extremely long or short respiratory acts (e.g. coughs, sighs, apneas). Then, for each subject and each task the computations of three metrics of concentration of heartbeats were performed: 1)  $F_{ins}$ , the fraction of heartbeats occurring during inspiration; 2)  $F_{vol}(x)$ , the fraction of beats occurring when the respiratory volume is above a given fraction  $x$  of  $V_T$ , and 3)  $F_{trans}(y)$ , the fraction of beats occurring within the window  $[I_k - y * I_k, I_k + y * E_k]$ , where  $I_k$  and  $E_k$  are the duration of inspiration and expiration of the respiratory cycle  $k$ , and  $y$  is a given threshold. For  $x$  and  $y$  values between 0 and 1 with steps

---

\*Pulmonary Engineering Lab., Biomedical Engineering Program.COPPE- Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

of 0.1 were considered.  $F_{insp}$ ,  $F_{vol}$ , and  $F_{trans}$  were compared with an estimate of what their value would have been without RSA, computed respectively as the fraction (in %) of time: a) spent in inspiration (FRins), b) spent at volumes above the threshold  $x$  (FRvol( $x$ )), and c) spent within the window  $[I_k - y * I_k, I_k + y * E_k]$  defined above (FRtrans( $y$ )). Fig. 1 is a pictorial representation of the method used to estimate  $F_{vol}$ ,  $F_{trans}$ , FRvol, and FRtrans for a given threshold  $x$  or  $y$ . Then, for each subject in each condition, the differences  $\Delta F_j = F_j - FR_j$  (where  $j$  is either “insp”, “vol”, or “trans”) were computed, as quantitative indexes of the difference between the presence and the absence of RSA. Then their significance for each task was tested using t-tests ( $\alpha=0.05$ ).

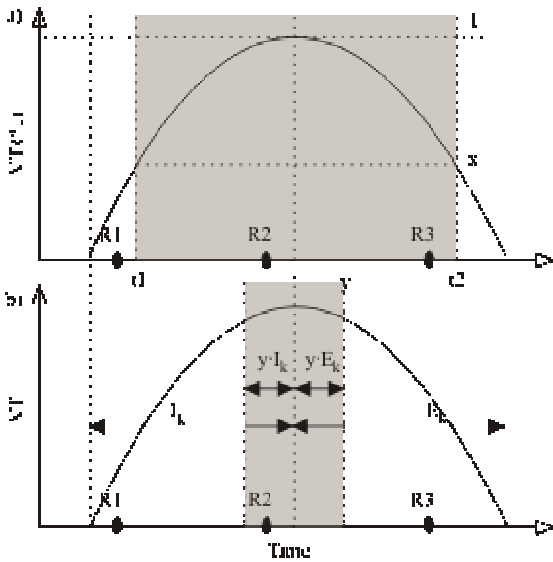


Fig 1. Example of the method used to compute  $F_{vol}$  (a) and  $F_{trans}$  (b) for a given respiratory cycle  $k$ , considering a given threshold  $x$  and  $y$ . The gray area represents in (a) the fraction of the respiratory cycle for which the ratio between respiratory volume and  $V_T$  is above  $x$ , and in (b) the fraction of respiratory cycle within the window  $[I_k - y * I_k, I_k + y * E_k]$ , where  $I_k$  and  $E_k$  are the duration of inspiration and expiration of the respiratory cycle. The dots represent the temporal occurrence of heart beats (R1, R2, and R3). According to the definition,  $F_{vol}$  and  $F_{trans}$  would be the fraction of beats occurring within the gray area (i.e.  $2/3$  and  $1/3$  respectively), while FRvol would be  $(t_2 - t_1) / (I_k + E_k)$  and FRtrans  $(y * I_k + y * E_k) / (I_k + E_k) = y$ .

### III. RESULTS

$\Delta F_{insp}$  was significantly positive for all PB tasks except for RF of 20 bpm (+2.5% for RB, +1.3% for RF of 12 bpm, +7.5% for RF of 6 bpm,  $p < 0.05$ ). However, for *Fantasia*,  $\Delta F_{insp}$  was significant but negative (-0.6%,  $p < 0.05$ ). As shown in Fig. 2,  $\Delta F_{vol}$  and  $\Delta F_{trans}$  had similar results, being significantly positive for all the condition tested and most of the values of the threshold  $x$  and  $y$ , except for PB with RF of 6 bpm, for which significance was never reached. It is worth noting that,

despite significance, the magnitude of  $\Delta F_{vol}$  and  $\Delta F_{trans}$  is markedly limited (less than 3.7% and 3.3%, respectively).

### IV. DISCUSSION

The results found point out that although  $\Delta F_{insp}$ ,  $\Delta F_{vol}$ , and  $\Delta F_{trans}$  were significantly positive, their magnitude is considerably limited (less than 2.5%, 3.7%, and 3.3% respectively), allowing to question if the statistical significance found does also imply that RSA has a physiologically relevant role in enhancing the probability of the occurrence of an heartbeat in privileged locations of the respiratory cycle. In practical terms, the overall effect seems to be that, for every 100 heartbeats, the presence of RSA results in “placing” in privileged locations less than 4 heartbeats more than what would happen without any RSA. This suggests that probably the simple relocation of heartbeats within the respiratory cycle cannot be the primary role of RSA, especially considering the complexity of the network of physiological control systems generating it [1].

Regarding other specific aspects of RSA investigated in this work, it is worth noting that in all cases, except PB with RF of 6bpm,  $\Delta F_{vol}$  is significantly positive for almost every value of the threshold  $x$  (Fig. 2). A plausible interpretation of this result is that RSA reduces slightly the number of beats occurring at very low volumes (i.e. below 10% of  $V_T$ ), rather than increasing the number of beats occurring at high respiratory volumes, as initially hypothesized in this work.

Similarly,  $\Delta F_{trans}$  was significantly positive for all values of the threshold  $y$  above 0.1 for RB and PB with RF of 12bpm, suggesting that a possible role of RSA is to reduce the number of beats around the onset of inspiration (i.e. the 10% of the respiratory cycle including the end of expiration and the beginning of inspiration). However, significance was limited for PB with RF of 20 bpm and *Fantasia* (which showed an average RF > 15 bpm), and completely lost for PB with RF of 6 bpm, suggesting a non-negligible dependence of the effect on the RF.

From this point of view, it is interesting to bring into discussion that at respiratory frequencies around 6 bpm it is well established that RSA, and cardio-respiratory coupling in general, present peculiar characteristics [7], to the point of some authors referring to it as a “resonance frequency” [8]. In our data we observed for RF of 6 bpm a considerably higher probability for heartbeats to occur during inspiration, compared to the absence of RSA ( $\Delta F_{insp} = 7.5\%$ ,  $p < 0.05$ ). Considering the magnitude of the difference, this is possibly the only of the significant results found that is likely to have a real physiological relevance, and is also compatible with Hayano’s hypothesis that RSA has a role in “suppressing unnecessary heartbeats during expiration” [1]. However, other elements should be considered. First, the capability

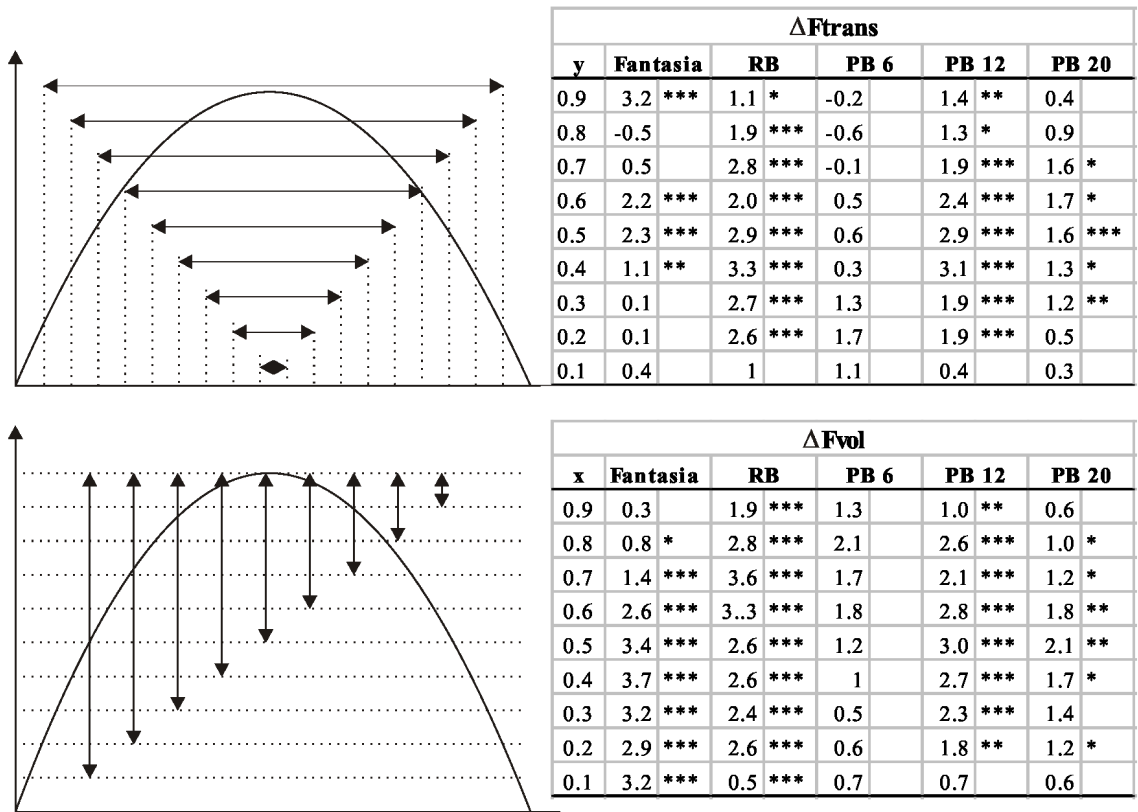


Fig. 2 – Results of  $\Delta F_{trans}$  and  $\Delta F_{vol}$ . RB: spontaneous breathing at rest; PB paced breathing at frequencies of 6-12-20 bpm. p-values of the t-tests: \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\*p<0.001

of RSA to considerably increase the probability of beats in inspiration seems to depend on the respiratory frequency. In fact, the magnitude of  $\Delta F_{ins}$  was much lower for RF of 12 bpm and RB (1.2% and 2.5%, respectively), not significant for RF of 20 bpm, and significantly negative for *Fantasia* (-0.6%), for which the respiratory frequency was for all subjects above 12 bpm.

This is reinforced by the evidence, mentioned above, that for RF of 6 bpm the results for  $\Delta F_{vol}$  and  $\Delta F_{trans}$  were different from the other tasks, suggesting radical differences in the effects of RSA for this frequency. Hence, it can be suggested that the hypothesis of Hayano might apply only in specific conditions.

#### V. CONCLUSION

Our results confirm the hypothesis that privileged locations for the occurrence of the heartbeats exist within the respiratory cycle, but question the idea that in humans RSA improves gas exchange simply by a relocation of beats, given the considerably limited magnitude of this effect compared to the absence of RSA. Furthermore, even if such an effect exists, it appears dependent on the characteristics of the respiratory pattern, hence limiting

the possibility to hypothesize a physiological role for RSA valid for a broad range of physiological conditions.

#### ACKNOWLEDGMENT

This work was partially supported by grants from CNPq and FAPERJ.

#### REFERENCES

- [1] F. Yasuma, J. Hayano. "Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?" *Chest*, 2004 vol. 2, pp. 683-90.
- [2] J.P. Saul, R.D Berger, P. Albrecht, S.P. Stein, M.H. Chen, R.J. Cohen. "Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation." *Am J. Physiol.*, 1991, 261(4 Pt 2) pp.H1231-45.
- [3] J. Hayano, F. Yasuma, A Okada, S Mukai, and T. Fujinami. "Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency". *Circulation* 1996 94: pp.842-847.
- [4] N. D. Giardino, R. W. Glenny, S. Borson, and Leighton C. "Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 284: H1585-H1591.
- [5] N. Iyengar, C-K Peng, Morin R, A.L. Goldberger, LA. Lipsitz Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* 1996;271 pp.1078-1084



## 5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations

- [6] A. Beda, F. C. Jandre, D. I. W. Phillips, et al. "Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: influence of respiration", *Psychophysiology*, v. 44, pp. 767-778, 2007.
- [7] J. A. Taylor, C. W. Myers, J. R. L. Halliwil. "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, 2001.
- [8] E.G. Vaschillo, B.Vaschillo, P.M.Lehrer. "Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback." *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2006; 31(2) pp.129-42.

---

# ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS DURANTE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA E EDUCADA

Thiago Lopes\*, Frederico C. Jandre, Alessandro Beda,  
Paulo Granja-Filho, Antonio Giannella-Neto

Laboratório de Engenharia Pulmonar, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

email: lopestc@gmail.com

**Abstract:** The cardioventilatory coupling (CC) is the temporal coherence of cardiac and respiratory rhythms, supposedly mediated by an afferent signal from cardiovascular activity that triggers the respiratory cycle. This phenomenon is well described in spontaneous breathing experiments but seems to be lost in paced breathing protocols. CC in spontaneous breathing protocol (*Fantasia*) and paced breathing protocols (PBP) were compared by testing the difference between the instant of pre-inspiratory heartbeats and the following inspiratory onset (RI) for randomness. We found that 87.5% of the subjects in the *Fantasia* and 16% in the PBP group presented median RI outside the confidence interval of 95% generated by Monte Carlo simulations. CC seems to be dependent on the ventilatory pattern and setup

**Palavras-chave:** ventilação pulmonar, acoplamento cárdio-ventilatório, ventilação educada

## Introdução

Os sistemas respiratório e cardiovascular interagem constantemente através de uma rede complexa de controle e realimentação [1]. Um dessas interações é a arritmia sinusal respiratória (ASR), que denomina a modulação da frequência cardíaca pela ventilação e que reflete a ação do sistema respiratório sobre o sistema cardiovascular. Outro fenômeno, ao contrário da ASR, se origina da ação do sistema cardiovascular sobre o respiratório. Esse fenômeno, é descrito na literatura como acoplamento cardiorrespiratório (AC) [2,3,4,5]. O AC é caracterizado pela sincronização entre respiração e batimentos cardíacos, resultando em ocorrência de batimentos em posições preferenciais relativas aos ciclos respiratórios. Hipotetiza-se que esse sincronismo seja gerado por um sinal aferente proveniente da sístole cardíaca atingindo a região do centro respiratório e que deflagraria um novo ciclo respiratório [2,3]. Esse evento deflagrador é denominado de batimento pré-inspiratório (BPI). Estudos prévios [2,5] observaram que em indivíduos em repouso e na posição supina, a distribuição das ocorrências dos batimentos em relação ao início da inspiração sucessiva apresenta um pico consistente, correspondendo aos BPI, localizado em média a 0,6 segundos antes o início do ciclo seguinte. Adicionalmente, supõe-se que o sincronismo seja mais evidente durante a anestesia geral [4] e durante baixa atividade cognitiva. Hipotetiza-se que a presença do AC

seja dependente da forma da ventilação, dado que em indivíduos ventilados mecanicamente por pressão positiva, o sincronismo entre a respiração e os batimentos parece sofrer uma redução [5]. Portanto, em situações de repouso e em ventilação espontânea parece haver de fato um mecanismo de interação entre os sistemas cardiovascular e respiratório, que pode ser atenuado ao se impor artificialmente a ventilação pulmonar. Adicionalmente, protocolos com ventilação controlada ou consciente podem induzir estresse, causando alterações autonômicas como aumento da frequência cardíaca média e da pressão arterial [7].

O objetivo do presente trabalho foi comparar o AC durante a ventilação espontânea e a ventilação educada em voluntários saudáveis.

## Materiais e Métodos

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: (a) *Fantasia* [8], contando com sinais de 40 voluntários saudáveis submetidos a um protocolo de 120 minutos em ventilação espontânea (VE) na posição supina, enquanto assistiam ao filme *Fantasia*; e (b) protocolo de ventilação educada (PVE) [9], contando com sinais de 18 voluntários saudáveis submetidos a uma fase inicial de repouso em VE (FI), com duração de 5 minutos, seguida de três fases de ventilação educada, cada qual com uma frequência respiratória (FR) distinta. Foram empregadas FR de 6, 12 e 20 ipm, e relação tempo inspiratório:expiratório (I:E) igual a 1:2. Os voluntários permaneceram 5 minutos em cada FR, em ordem aleatória, sempre em posição sentada. Em ambos os experimentos, os sinais de ECG e respiração foram continuamente monitorizados e registrados, este último por um pneumotacógrafo conectado a uma máscara facial, no PVE, e uma cinta pletismográfica, no *Fantasia*.

A detecção dos instantes dos picos de onda R (iR) no ECG seguiu o procedimento descrito em trabalho prévio para o PVE [10]. Para o *Fantasia*, o próprio banco de dados fornece um arquivo com as posições iR, logo o processo de detecção não foi necessário. Os intervalos entre os picos de onda R (RR) foram computados como a diferença entre os iR consecutivos. Os instantes dos inícios da inspiração (iINS) e da

expiração (iEXP) foram detectados por um algoritmo baseado no método *zero-crossing* aplicado ao sinal de vazão (PVE) ou da derivada numérica do sinal de saída da cinta pletismográfica (*Fantasia*). Em seguida, as marcas foram editadas manualmente a fim de remover artefatos de detecção.

Os ciclos respiratórios foram definidos como os intervalos entre duas inspirações consecutivas. Para os dados do *Fantasia*, excluíram-se, de cada indivíduo, os ciclos respiratórios com duração fora dos limites de 12,5 e 87,5% da distribuição das durações de todos os seus ciclos, eliminando-se ciclos muito longos ou curtos devido a tosses, suspiros e pausas. No PVE, esse procedimento de seleção dos ciclos não foi utilizado porque a duração dos ciclos foi controlada e não houve grande dispersão para a FI.

O parâmetro escolhido como índice de acoplamento foi a diferença absoluta entre as iINS e o BPI precedente denominada RI.

Para cada sujeito e fase experimental calculou-se a mediana dos valores de RI (RIm), a qual representa uma medida menos suscetível a valores extremos do que a média. A fim de testar se RIm é significativamente diferente do RIm esperado pela aleatoriedade, calculamos a distribuição aleatória dos RIm pelo método de Monte Carlo. Nessa abordagem, para cada voluntário e fase experimental replicou-se 1000 vezes o modelo autoregressivo:

$$x_i = \bar{x} + \sum_{j=1}^m a_j (x_{i-j} - \bar{x}) + \xi \quad (1)$$

onde  $x_i$  representa o  $i$ -ésimo intervalo RR simulado,  $\bar{x}$  representa a média dos RR experimentais,  $a_j$  representam os coeficientes do modelo autoregressivo estimados pelo método de covariância [11],  $m$  é a ordem do modelo autoregressivo (usou-se aqui  $m=3$ ) e  $\xi$  é um ruído branco gaussiano com potência estimada conjuntamente com os coeficientes do modelo.

O modelo descrito resulta em um sinal RR que preserva a média e o espectro de potência do sinal RR original, porém aleatorizando a fase. A partir desse sinal calculamos o RI ciclo-a-ciclo e computamos o RIm (RIsim). Ao final das 1000 simulações, a CDF de RIsim foi estimada e estabeleceu-se o intervalo de 95% a partir dessa distribuição. Os valores obtidos com os sinais originais, RIm, foram comparados com o intervalo de confiança assim calculado.

## Resultados

A tabela 1 resume os resultados de RI e RIsim para todos os testes realizados.

A figura 1 ilustra os resultados encontrados para as duas bases de dados utilizadas no presente trabalho em um gráfico das médias de RIm em função de RIsim. No *Fantasia*, RIm tendeu a ser menor que RIsim sendo essa tendência significativa para 35 dos 40 voluntários. No FI e PVE a tendência foi oposta, ou seja, os resultados

tenderam a estar acima da reta de identidade. No entanto, essa tendência foi significativa somente para 1 voluntário na FI e 2 voluntários na FR de 20 ipm.

Tabela 1: Índice de Acoplamento medidos e simulados

	RIm (segundos)	RIsim (segundos)
Fantasia	0,42 ± 0,08	0,50 ± 0,07
FI	0,45 ± 0,07	0,42 ± 0,05
6	0,43 ± 0,06	0,41 ± 0,04
12	0,43 ± 0,06	0,40 ± 0,04
20	0,43 ± 0,06	0,40 ± 0,04

RIm representa o intervalo mediano entre o instante dos batimentos pré-inspiratórios em relação ao iINS seguinte, RIsim representa o intervalo mediano entre o instante dos batimentos pré-inspiratórios em relação ao iINS seguinte nos sinais simulados. Os valores de RI e RIsim expressos em média e desvio-padrão.

## Discussão

O principal resultado desse trabalho é que o AC é ausente em condições de ventilação educada (PVE) e estresse (PVE e FI) se comparadas a uma situação de ventilação espontânea.

O presente trabalho apresenta algumas limitações: (a) os grupos *Fantasia* e PVE são protocolos distintos e conseqüentemente com voluntários distintos, (b) os voluntários do *Fantasia* realizaram o teste na posição supina enquanto que no PVE a posição adota foi a sentada, (c) o *Fantasia* é um protocolo com duração de 2 horas, enquanto que o PVE é composto por fases de 5 minutos.

Os resultados da Tabela 1 indicam que o valor médio de RIm é 0,42±0,08 s, para o *Fantasia*. Estudos prévios [2,5] observaram que em indivíduos em repouso e na posição supina, o BPI ocorre, em média, a 0,67±0,22 s [2] do início do ciclo seguinte: t-tests evidenciaram que este valor é significativamente maior do valor médio da RIm de todos os testes considerados no presente trabalho. É válido ressaltar que o valor de RI no trabalho de Tzeng *et al.*[2] é apenas uma medida oriunda da análise exploratória dos dados e não foi comparada ou testada quanto a sua significância. Analisando os dados do *Fantasia* observa-se que a mediana é menor do que a média (0,42 e 0,50 segundos, respectivamente), sugerindo que está última seja influenciada por valores extremos e que portanto a mediana seja uma medida mais robusta.

Os resultados do PVE sugerem ausência de AC em ventilação educada, fato evidenciado pela tendência global dos resultados de RI serem maiores que RIsim (Figura 1), sendo esta tendência significativa em apenas um voluntário na FI e dois voluntários na FR de 20 ipm. Esse resultado pode indicar uma quebra dos mecanismos responsáveis pela AC em condições de ventilação educada. Por outro lado, Rzecznik *et al.* [12] encontraram períodos de AC em voluntários submetidos a ventilação educada. No entanto, nesse trabalho a

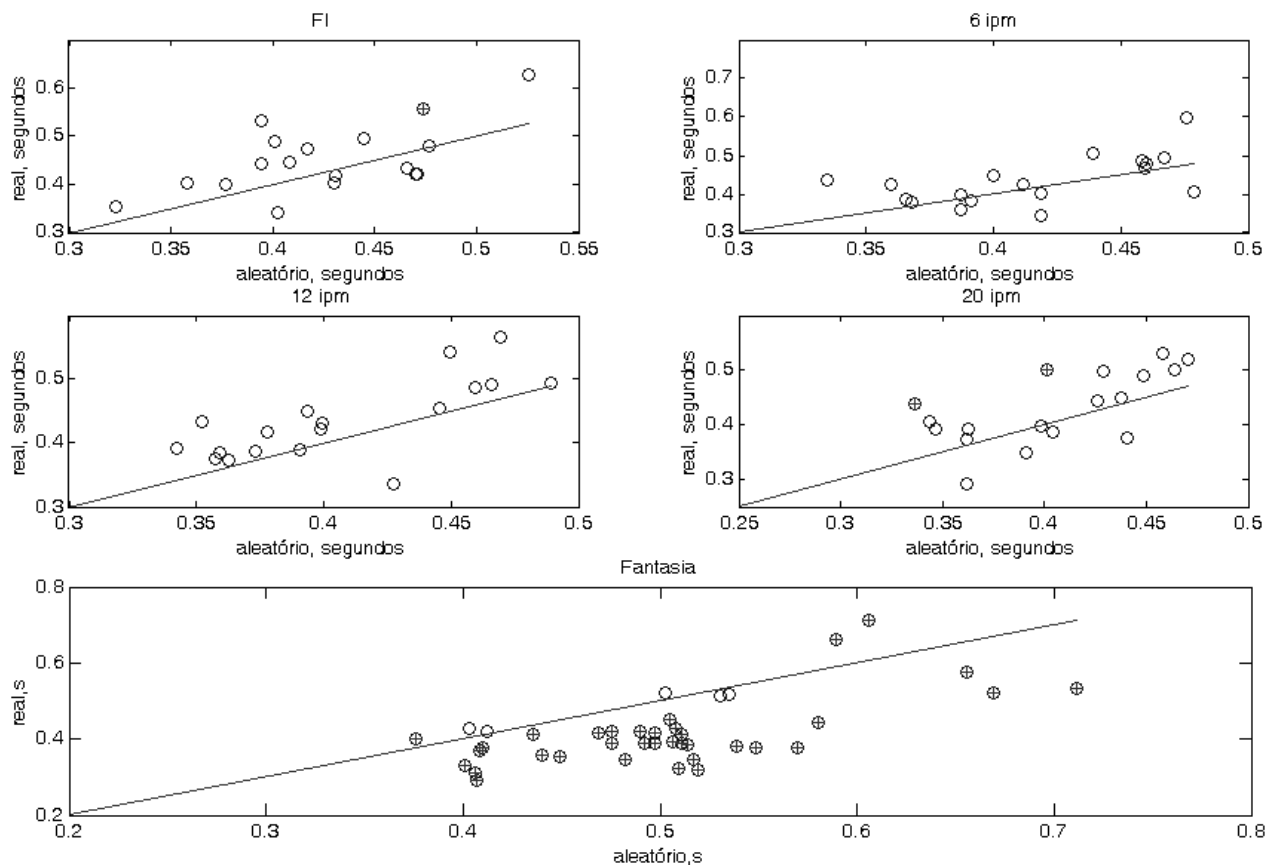


Figura 1 – Comparação entre as medianas das distribuições de RIsim e RIm para todos os sujeitos e experimentos. As abscissas representam a média dos 1000 RIsim (aleatório), as ordenadas representam a média dos RIm (real). As cruzes identificam os voluntários para os quais o teste Monte Carlo da RIm apontou  $p < 0,05$ .

medida de acoplamento utilizada foi a entropia de Shannon e portanto é uma medida diferente da que foi utilizada no presente trabalho. Ademais, os períodos de acoplamento foram inferiores a 75 segundos e o tempo de permanência em cada FR alvo foi de 1 minuto. O principal motivo da entropia de Shannon não ser utilizada no presente trabalho é que ela representa uma medida indireta da posição dos RI e por isso não permite uma interpretação fisiológica imediata, o que apóia a escolha do RI como medida de AC, nessa situação. Outro ponto a ser considerado é que outros autores mostraram que o sincronismo pode ser encontrado em dados simulados, sugerindo que períodos de sincronismo podem ocorrer aleatoriamente e não devido ao AC [13], o que pode explicar o aparecimento dos períodos de acoplamento encontrados no trabalho de Rzeznick *et al.* [12].

Analisando os resultados do *Fantasia*, obtidos em ventilação espontânea, verificou-se que a hipótese de aleatoriedade da RIm foi rejeitada para 35 dos 40 voluntários. Resultados semelhantes foram encontrados por Tzeng *et al.* [2], que observaram a presença de AC em 67% dos sujeitos em condições de repouso. Sendo assim, esperava-se que os resultados do FI, obtidos em ventilação espontânea, fossem similares ao do *Fantasia*, o que não ocorreu. Mais ainda, observou-se uma tendência do RI ser maior que RIsim. Uma possível justificativa é que a FI é uma fase pré-teste e induz certo

nível de estresse, somado ao estresse causado pela utilização da máscara facial. Alguns estudos observaram que o estresse causado por tarefas cognitivas diminui a ASR [14, 10] o que pode ter influência sobre o AC, dado que ambos os fenômenos se originam nos mesmos sistemas fisiológicos. Adicionalmente, o PVE é realizado com os voluntários na posição sentada, que como já foi descrito na literatura apresenta menores amplitudes de ASR se comparada à posição supina [15]. Sendo assim, o AC pode contribuir como um marcador de estresse. O estresse e a posição sentada podem ter influenciado a diminuição do AC na FI. Sendo assim, os resultados apontam para a necessidade de se diferenciar a ventilação espontânea e a ventilação em repouso, dado que a ventilação espontânea pode apresentar níveis de estresse associados às condições experimentais.

## Conclusão

Os resultados do presente trabalho indicam que a ocorrência do acoplamento cardiorespiratório entendido como a alta incidência de um batimento cardíaco precedendo a inspiração, parece ser dependente das condições de teste (estresse) e do tipo de ventilação (espontânea versus educada).

---

## Agradecimentos

Esse trabalho foi parcialmente financiado pelo CNPq, CAPES e FAPERJ.

## Referências

- [1] Yasuma, F., Hayano, J., (2004). "Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?" *Chest*, v. 2, pp. 683-90.
- [2] Tzeng, Y.C., Larsen, P.D., Galletly, D.C. (2003) "Cardioventilatory coupling in resting human subjects" *Exp Physiol*, v. 88, pp.775-782.
- [3] Galletly, D.C., Larsen, P.D. (1999). "Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects" *British Journal of anaesthesia*, v.83, n. 4, pp.552-563.
- [4] Galletly, D.C., Larsen, P.D. (1997) "Cardioventilatory coupling during anaesthesia." *British Journal of anaesthesia*, v. 79, pp.35-40.
- [5] Larsen, P.D., Trent, E.L., Galletly, D.C. (1999) "Cardioventilatory coupling: effects of IPPV", *British Journal of anaesthesia*, v. 82, n. 4, pp. 546-550.
- [6] Galletly, D.C., Larsen, P.D. (2001) "Inspiratory timing during anaesthesia: a model of cardioventilatory coupling". *British Journal of anaesthesia*, v. 86, n. 6, pp. 777-788.
- [7] Patwardhan, A. R., Vallurupalli, S., Evans, J. M. (1995) "Override of spontaneous respiratory pattern generator reduces cardiovascular parasympathetic influence", *Journal of Applied Physiology*, v. 79, n. 3, pp. 1048-1054.
- [8] Iyengar, N., Peng, C-K, Morin R, Goldberger, A.L., Lipsitz, L.A. (1996) "Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics." *Am J Physiol*, v. 271, pp.1078-1084.
- [9] Granja Filho, P. C. N., Jandre, F. C., Beda, A., Giannella-Neto, A. (2008). "Effects of the Inspiratory to Expiratory Time Ratio on the Mean Pattern of the Respiratory Sinus Arrhythmia". In: *European Study Group of Cardiovascular Oscillations*, Itália, 7-9 abril.
- [10] Beda, A., Jandre, F. C., Phillips, D. I. W. (2007) "Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: influence of respiration", *Psychophysiology*, v. 44, pp. 767-778.
- [11] Seidel, H., Herzel, H. (1998) "Analyzing Entrainment of Heartbeat and Respiration with Surrogates". *IEEE Eng. Med. Biol*, pp. 54-57.
- [12] Rzecziński, S., Janson, N. B., Balanov, A.G. e McClintock, P. V. E. (2002) "Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration." *Physical Review E*, v. 66, pp. 051909-1 - 051909-9.
- [13] Toledo, E., Akselrod, S., Pinhas, I., Aravot, D. (2002) "Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system?" *Medical Engineering & Physics*, v. 24, pp. 45-52.
- [14] Bernardi, L., Wdowczyk-Szulc, J., Valenti, C. (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.
- [15] Houtveen, J.H., Groot, P.F.C. e De Geus E.J.C. (2005) "Effect of variation in posture and respiration on RSA and pre-ejection period." *Psychophysiology*, v. 42, pp.713-719.