

Artigo  
Original

## Modelo Linear da Resposta de Adaptação dos Intervalos RR à Manobra de Apnéia Inspiratória Sustentada

# 2

A Linear Model Representing the Response of the RR Interval Series during Sustained Inspiration Maneuver

Fabiana Penido Martins, Paulo Roberto Benchimol Barbosa,  
Ivan Luiz Cordovil de Oliveira, José Barbosa de Medeiros Gomes Filho

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, Universidade Gama Filho (RJ)

**Objetivos:** Testar o ajuste e a reprodutibilidade de modelo linear de variação da frequência cardíaca (VFC) à manobra de apnéia inspiratória sustentada (MAIS) em indivíduos hipertensos e indivíduos-controle normotensos.

**Métodos:** Sete homens hipertensos leves, virgens de medicação (Grupo 1) e oito controles normotensos (Grupo 2), ajustados para idade e massa corporal foram submetidos a MAIS, com registro de ECG para análise da VFC, movimento torácico e miograma tóraco-abdominal: Fase I - pré-inspiração; Fase II - apnéia inspiratória de 15s; Fase III - expiração. Avaliou-se a bradicardia ( $B_{max}$ ) e a taquicardia ( $T_{max}$ ) máximas, respectivamente, nas fases II e III. Após ajustar os modelos lineares de 1ª ordem às fases II e III, calcularam-se os coeficientes k1 (aumento da atividade simpática, fase II) e k2 (atividade vagal; fase III). O ajuste das equações foi testado pela correlação de Pearson e as constantes k1 e k2, comparadas intra e intergrupos. A reprodutibilidade foi testada em  $T_{max}$  e  $B_{max}$  em manobras sucessivas. Erro alfa=0,05.

**Resultados:** Os modelos lineares apresentaram ajuste significativo ( $r>0,90$ ) à VFC nas respectivas fases. As diferenças entre manobras sucessivas foram:  $T_{max}=1,4\pm 3,3$ bpm (p=NS);  $B_{max}=-1,2\pm 4,6$ bpm (p=NS). Os coeficientes k1 ( $5\pm 4s^{-1}$ , no G1;  $9\pm 6s^{-1}$ , no G2) e k2 ( $-48\pm 35s^{-1}$ , no G1;  $-19\pm 9s^{-1}$ , no G2) apresentaram diferenças intragrupos (p<0,001). Nas comparações intergrupos, somente k2 mostrou diferença significativa (p=0,04).

**Conclusão:** O modelo linear de VFC ajusta-se adequadamente à MAIS e apresenta adequada reprodutibilidade. Hipertensos do sexo masculino, livres de tratamento farmacológico, apresentam atenuação da atividade vagal barorreceptora quando comparados a indivíduos saudáveis.

**Objective:** The sustained inspiratory apnea maneuver (SIAM) modulates heart rate variability (HRV) via baroreceptor. Arterial hypertension reduces baroreceptor sensitivity. This article aims to test reproducibility and adjustment of a linear model to SIAM-induced HRV in hypertensive and control patients.

**Methods:** Seven mild hypertensive males clear of drug treatment (G1) and eight healthy controls (G2) age and body mass-adjusted underwent SIAM, and had their ECG recorded to extract HRV series, thoracic diameter variation and thoracic-abdominal myogram: Phase I - pre-inspiratory; Phase II - 15s inspiratory apnea; Phase III - expiration. Maximal bradicardia ( $B_{max}$ ) and tachycardia ( $T_{max}$ ) were assessed, respectively, in phases II and III. First order linear models were fit to phases II and III, and model coefficients k1 (corresponding to increase in sympathetic activity; phase II) and k2 (corresponding to vagal activity; phase III) calculated. The adjustment of model equations to HRV series was tested with Pearson's correlation, and models coefficients compared intra- and inter-groups.  $T_{max}$  and  $B_{max}$  reproducibility were assessed in two consecutive maneuvers. Alpha error level was 0.05.

**Results:** Linear models showed appropriate adjustment ( $r>0.90$ ) to HRV in all phases. Difference between successive maneuvers regarding parameters were:  $T_{max}=1.4\pm 3.3$  bpm (p=NS);  $B_{max}=-1.2\pm 4.6$  bpm (p=NS). Coefficient k1 ( $5\pm 4s^{-1}$ , in G1;  $9\pm 6s^{-1}$ , in G2) and k2 ( $-48\pm 35s^{-1}$ , in G1;  $-19\pm 9s^{-1}$ , in G2) showed intra-group differences (p<0.001). In inter-group comparisons, only k2 showed significant differences (p=0.04).

**Conclusion:** The linear model of HRV mimics SIAM behavior and demonstrates appropriate reproducibility. In male subjects with mild hypertension and free of drug treatment, the vagal baroreceptor component of HRV is attenuated when compared to healthy controls.

Endereço para correspondência: [ecgar@yahoo.com](mailto:ecgar@yahoo.com)

Paulo Roberto Benchimol Barbosa | R. Pompeu Loureiro, 36/702 | Copacabana, Rio de Janeiro - RJ | 22061-000

Recebido em: 03/07/2006 | Aceito em: 02/08/2006

**Palavras-chave:** Manobra de estimulação autonômica, Variabilidade da frequência cardíaca, Sensibilidade barorreceptora, Hipertensão arterial sistêmica, Modelagem matemática

**Key words:** Maneuver of autonomic stimulation, Heart rate variability, Baroreceptor sensitivity, Systemic arterial hypertension, Mathematical modeling

A variação dos intervalos entre batimentos normais consecutivos (intervalos RR) representa a interação da atividade autonômica simpática e vagal sobre o coração, em indivíduos doentes e sadios<sup>1-3</sup>. Terminações simpáticas e parassimpáticas estão dispersas sobre a musculatura atrial e ventricular, com maior concentração ao nível dos nódulos sino-atrial e atrioventricular, os quais determinam o controle da duração dos intervalos RR. A atividade autonômica cardíaca, tanto simpática quanto vagal, e a duração dos intervalos RR guardam estreita interdependência: um estímulo autonômico de certa intensidade (definida por um trem de pulsos neurais, com frequência e duração definidas) sobre o coração, desencadeia variação na duração dos intervalos RR proporcional à sua intensidade<sup>4,5</sup>.

Por outro lado, variações cíclicas de um determinado padrão de estímulo autonômico sobre o coração resultarão em variações cíclicas da duração dos intervalos RR normais (VRR), proporcionais à intensidade e à frequência do estímulo, conhecidas sob a denominação de modulação autonômica cardíaca. Em outras palavras, a medida da VRR será uma inferência do padrão “intensidade vs. duração” de trem de impulsos simpáticos e vagais eferentes sobre o coração, que ocorrem em ciclos variáveis. Peculiaridades referentes às cinéticas dos neurotransmissores simpáticos e vagais, no que se referem à liberação na terminação nervosa, interação com respectivo receptor e degradação ou recaptção, poderão também influenciar a duração dos ciclos de modulação, sendo os estímulos vagais os mais curtos (alta frequência) e os simpáticos, os mais longos (baixa frequência).

Diversos fatores são capazes de desencadear modificações da atividade autonômica sobre o coração<sup>3,6,7</sup>. A remodelagem mecânica vascular decorrente da sobrecarga crônica de pressão arterial, caracterizada pela redução da distensibilidade arterial, acompanha-se paralelamente de alterações do padrão de VRR, denominado de “remodelagem” do sistema nervoso autonômico (SNA) cardíaco, que consiste na redução da capacidade de variar a duração do intervalo RR, tanto em repouso quanto através de manobras provocativas, nestes indivíduos<sup>2,8</sup>.

Manobras ativas de controle ventilatório induzem variações do débito cardíaco do ventrículo esquerdo, em especial as manobras que reduzem ou aumentam a pressão intratorácica<sup>9-11</sup>. A manobra

de apnéia inspiratória sustentada (MAIS) não-forçada, uma variante da manobra de Muller (inspiração submáxima com esforço inspiratório mantido sob a glote fechada<sup>12,13</sup>) caracterizada por inspiração voluntária máxima sem esforço muscular expiratório sobre a glote fechada<sup>6</sup>. A manobra inspiratória máxima determina distensão de receptores vagais pulmonares<sup>14,15</sup> e é acompanhada de redução da pressão intratorácica e seguida de redução do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica, o que resulta em padrões bem definidos de variação dos intervalos RR. Entretanto, alterações da distensibilidade arterial decorrentes de diversas condições mórbidas são responsáveis por modificações na resposta dos órgãos barorreceptores às variações do débito cardíaco (DC) e da pressão arterial (PA), determinando padrões distintos de VRR em resposta a determinada manobra autonômica, em especial na hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>6</sup>.

## Objetivos

São objetivos do presente trabalho: 1) desenvolver um modelo matemático de resposta barorreceptora durante a MAIS; 2) testar os modelos em indivíduos-controle normotensos e hipertensos leves e moderados, sem tratamento medicamentoso prévio, a fim de descrever as características de adaptação autonômica nesses dois grupos.

## Metodologia

Estudo tipo observacional, prospectivo e caso-controle, ajustado para a idade, o peso, a altura e o diâmetro ântero-posterior do tórax, em indivíduos do sexo masculino.

## Casuística

Os indivíduos incluídos no estudo fazem parte do banco de dados de indivíduos com HAS atendidos em regime ambulatorial no Departamento de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL). O protocolo de estudo para a construção do Banco de Dados foi submetido à Comissão de Ética do INCL e aprovado para a sua execução sob o número 004/28.03.03.

Os indivíduos foram admitidos após assinarem o consentimento livre e esclarecido. Informações

referentes à história patológica pregressa, tempo de HAS, medicações em uso, internações hospitalares prévias, procedimentos cirúrgicos e história clínica atual foram obtidos por meio de entrevista e revisão de prontuários médicos. O presente protocolo está em concordância com os procedimentos diagnósticos do Departamento de Hipertensão Arterial do INCL.

Foram incluídos somente indivíduos do sexo masculino, com idade entre 30 e 60 anos, para evitar que a variação da VRR decorrente de diferentes fases do ciclo hormonal feminino afetasse os resultados de maneira não uniforme<sup>1,11,16</sup>. Os indivíduos foram estratificados em dois grupos:

- Grupo-controle: composto por 8 indivíduos normotensos;
- Grupo hipertenso: composto por 7 indivíduos hipertensos estágios I ou II, sem sinais de aumento das dimensões do ventrículo esquerdo;

Foram excluídos do estudo os indivíduos em tratamento medicamentoso anti-hipertensivo, com hipertrofia ventricular esquerda ou direita ao eletrocardiograma de superfície, história de infarto do miocárdio prévio, alterações eletrolíticas de Na<sup>+</sup> ou K<sup>+</sup>, diabetes melito tipos I e II, obesidade definida por índice de massa corporal  $\geq 35 \text{kgxm}^{-2}$ , insuficiência renal e HAS secundária.

### Descrição do preparo para a realização da MAIS

A manobra ativa de controle ventilatório proposta para estudar o comportamento da VRR foi a manobra de apnéia inspiratória sustentada e, para realizá-la, foi desenvolvido um protocolo a fim de padronizar os procedimentos. Todos os exames foram realizados entre 13h e 17h, após jejum de no mínimo 4h, e 60min após a última carga tabágica, com monitorização cardíaca, variação do volume torácico respiratório, atividade muscular abdominal e oximetria de pulso.

Antes de cada exame, os indivíduos recebiam informações e orientações a respeito da manobra e era preenchida ficha clínica padronizada. Previamente à realização da manobra, os indivíduos permaneciam em decúbito dorsal, em ambiente calmo, com baixo nível de ruídos, refrigerado a uma temperatura em torno de 27°C, durante 10min. Após essa etapa, os indivíduos executavam a MAIS<sup>6</sup>.

### Aquisição e processamento de sinais eletrocardiográficos

A aquisição dos sinais eletrocardiográficos foi realizada utilizando um amplificador marca AECG-

03 (Lynx Tecnologia Eletrônica Ltda; São Paulo/SP) com três canais diferenciais (ECG3), rejeição de modo comum menor que 120dB por canal e impedância de entrada de 10G. Foram utilizadas as três derivações ortogonais X, Y e Z de Frank, modificadas para o registro dos potenciais elétricos na superfície do tórax. A derivação X foi posicionada no quarto espaço intercostal nas linhas médio-axilares direita e esquerda; a derivação Y foi posicionada na linha médio-clavicular esquerda no espaço subclavicular e rebordo costal esquerdo e a derivação Z foi posicionada no segundo espaço intercostal esquerdo paraesternal e paravertebral. Os eletrodos positivos foram posicionados à esquerda, inferior e anterior. Os sinais eletrocardiográficos foram captados durante 5 minutos com o indivíduo em repouso supino. Os sinais foram digitalizados utilizando uma placa conversora A/D com resolução de 14 bits; marca CAD-1232 (Lynx Tecnologia Eletrônica Ltda, São Paulo, Brasil), amostrados a 1KHz e utilizando as faixas dinâmicas do conversor de 2,5V e 5V no modo complemento de dois e armazenado diretamente em um computador pessoal. Para o posicionamento das derivações, foi realizada a limpeza da pele com gaze embebida em éter sulfúrico ou álcool hidratado a 70% e ligeira abrasão no local onde foram colocados eletrodos de cloreto de prata (AgCl) das marcas Medtrace ou 3M.

Os sinais de ECG3 foram processados para extração da variação dos intervalos R-R batimento a batimento. Esses sinais foram adicionalmente processados com o objetivo de se obter informações sobre o padrão ventilatório dos indivíduos<sup>18,19</sup>.

### Análise da variabilidade dos intervalos R-R (VRR)

A medida dos intervalos R-R foi feita pela detecção do complexo QRS utilizando filtro triangular, auto-regressivo, média móvel derivativo, *Butterworth* de segunda ordem, passa-baixa de 30Hz, conforme algoritmo previamente descrito<sup>3,7</sup>. A distância horizontal entre complexos consecutivos foi definida como intervalo RR. Esse foi avaliado para todos os batimentos do registro, sendo rejeitados artefatos e extra-sístoles. Os traçados analisados não apresentaram extra-sístoles durante o registro.

### Medida da avaliação da amplitude torácica (VAT)

A análise da VAT durante a MAIS foi realizada utilizando algoritmo previamente descrito<sup>19</sup>. As séries de intervalos para análise da VRR e VAT foram sincronizadas automaticamente, para se obter informação do momento exato das variações cronotrópicas relativas às variações do diâmetro torácico.

### Análise da VRR durante a MAIS como índice de sensibilidade barorreceptora

O comportamento da variação dos intervalos RR durante a MAIS foi avaliado na série de frequência cardíaca (FC) instantânea, calculada a partir da série de intervalos RR normais consecutivos, conforme a equação:

$$FC(bpm) = \frac{60}{\text{Intervalo RR}(s)} \quad (10.1)$$

### Manobra de Apnéia Inspiratória Sustentada (MAIS)

#### Formulação Matemática

A Manobra de Apnéia Inspiratória Sustentada (MAIS) não-forçada caracteriza-se por inspiração máxima sustentada sem esforço muscular expiratório sobre a glote fechada, sendo, portanto, semelhante à manobra de Mueller. Pode ser dividida em três fases<sup>3</sup>, respectivamente, relacionadas à mecânica respiratória. A primeira fase consiste em 15s de respiração espontânea. Em “moto contínuo”, a segunda fase consiste em realizar apnéia após inspiração máxima, sem esforço expiratório, mantido durante 15s. Ao final dos 15s, ocorre a terceira fase, na qual se realiza a liberação do ar inspirado e retorno à respiração espontânea, sendo a ventilação monitorada durante 30s (Figura 1).

Com o intuito do desenvolvimento da formulação matemática adequada às condições ventilatórias da MAIS, observaram-se modelos da mecânica da parede torácica<sup>20</sup>. No início da segunda fase, observa-se discreto, mas significativo, aumento da FC durante cerca de 2s, seguindo-se intensa bradicardia. Após atingir o nadir da bradicardia máxima, comumente observado cerca de 2s a 4s após o aumento inicial, a FC aumenta progressivamente<sup>21</sup>. Ao completar os 15s, inicia-se a terceira fase, onde a FC rapidamente ultrapassa os valores médios observados durante a primeira fase. A MAIS difere da manobra de Valsalva por ser realizada sem esforço expiratório e, portanto, sem exercer pressão sobre a glote fechada durante a apnéia.

Na segunda fase, são formuladas três hipóteses para o desenvolvimento de uma teoria que descreve a VRR durante a MAIS:

- 1) A pressão intratorácica está em seus níveis mais baixos e é mantida estável durante todo o período de apnéia;
- 2) O débito cardíaco encontra-se reduzido devido à baixa pressão intratorácica e mantém-se estável durante todo o período de apnéia;

- 3) A saturação de oxigênio arterial não varia significativamente durante os 15s de apnéia.

Após a bradicardia máxima, a pressão intratorácica baixa é responsável pela redução do débito cardíaco do ventrículo esquerdo<sup>22,23</sup>, determinando menor distensão das paredes vasculares aórticas e carotídeas. Como consequência, observa-se aumento da atividade simpática<sup>2,3,6</sup>, expressa pelo aumento progressivo da FC, que representa antagonismo à atividade vagal observada no início da segunda fase (Figura 1).

À medida que se observa aumento da FC, nota-se progressivo aumento de sua taxa de inclinação, modelada através de uma equação diferencial linear homogênea de primeira ordem, que expressa a proporcionalidade entre a FC e sua taxa de variação com o tempo, conforme a equação abaixo:

$$\frac{dFC(t)}{dt} \propto FC(t) \quad (10.2)$$

onde: FC(t) representa a função frequência cardíaca do tempo e  $\frac{dFC(t)}{dt}$  sua taxa de variação.

Considerando uma constante de proporcionalidade adequada, k1, a equação (10.2) pode ser resumida como segue:

$$\frac{dFC(t)}{dt} = k1 \cdot FC(t) \quad (10.3)$$

Resolvendo a equação (10.3), encontra-se o seguinte resultado:

$$FC(t) = FC_{inicial} \cdot e^{k1 \cdot t} \quad (10.4)$$

A equação (10.4) determina que a variação da FC durante a fase de apnéia, após a bradicardia máxima ( $B_{máx}$ , Figura 1), tem comportamento exponencial ao longo do tempo. O valor de  $FC_{inicial}$  representa a FC no instante de  $B_{máx}$  pós-inspiratória e k1, a constante de incremento da função.

No início da terceira fase, a FC retorna rapidamente e ultrapassa os níveis pré-inspiratórios. A expiração, nesta fase, acompanha-se de aumento da pressão intratorácica e redução da distensão dos receptores vagais pulmonares<sup>4,21,25</sup>.

O aumento progressivo da atividade simpática decorrente do baixo débito, durante a segunda fase, acompanhado de redução do efeito parassimpático, manifesta-se como aumento abrupto da FC que ultrapassa os níveis médios observados na primeira fase (*overshoot*).

O aumento da pressão intratorácica no início da terceira fase acompanha-se de aumento do débito

cardíaco, devido ao aumento do volume ventricular ejetado, provocando distensão dos receptores aórticos e carotídeos, ocasionando atenuação da atividade simpática e aumento da atividade vagal, que se contrapõe à atividade simpática evidente no início dessa fase, determinando redução progressiva da FC e retorno aos níveis basais.

Considerando-se o modelo proposto, a variação da FC ao longo do tempo da terceira fase segue padrão de resposta semelhante ao observado na segunda fase, na qual a taxa de variação da FC é proporcional ao seu valor instantâneo. Assim, a equação (10.2) é aplicada para explicar a variação da FC imediatamente após o instante em que ocorre o maior valor da FC no *overshoot*, invertendo o sinal para expressar a redução da FC:

$$\frac{dFC(t)}{dt} \propto -FC(t) \quad (10.5)$$

onde: FC(t) representa a função frequência cardíaca do tempo e  $\frac{dFC(t)}{dt}$  sua taxa de variação.

Considerando uma constante de proporcionalidade adequada, k2, a equação (10.6) pode ser resumida como segue:

$$\frac{dFC(t)}{dt} = -k2 \cdot FC(t) \quad (10.6)$$

Resolvendo a equação (10.6), encontra-se o seguinte resultado:

$$FC(t) = FC_{inicial2} \cdot e^{-k2 \cdot t} \quad (10.7)$$

A equação (10.7) determina que a variação da FC após o *overshoot* da terceira fase tem comportamento exponencial ao longo do tempo. O valor de  $FC_{inicial2}$  representa a FC no instante de taquicardia máxima no *overshoot* ( $T_{máx}$ , Figura 1), e k2, a constante de decaimento da função.

Destacam-se, portanto, duas formulações: a primeira, que descreve o comportamento da FC durante a apnéia inspiratória propriamente dita; e a segunda, que descreve a variação da FC após a expiração. Ambas são representadas por processos matemáticos que descrevem a variação da FC com comportamento exponencial, como resposta ao antagonismo simpátovagal decorrentes das manobras realizadas. Há que se considerar que o comportamento da FC na segunda fase, após a bradicardia máxima, representa a superação da atividade simpática sobre a atividade vagal, enquanto a resposta observada na terceira fase, após o *overshoot*, representa a superação da atividade vagal sobre a simpática. Em ambos os processos, as funções que descrevem o comportamento temporal da FC supõem a presença de constantes de tempo e

podem representar aspectos antagônicos do mesmo sistema.

## Descrição da manobra

A realização da manobra consistiu em solicitar ao indivíduo que realizasse uma inspiração profunda e que a sustentasse por 15s sem exercer pressão sobre a glote fechada (Fase 2). Para certificar de que não foi realizada pressão sobre a glote, houve supervisão do tórax, monitorização da musculatura abdominal e registro gráfico do movimento torácico<sup>21</sup>. Quando observada atividade muscular durante a execução da manobra, o ciclo era reiniciado. Após 15s de apnéia seguiu-se a fase 3, caracterizada por expiração e retorno à respiração espontânea.

Pode-se afirmar então que o procedimento foi composto de cinco etapas: 1- Repouso supino por 10min; 2- Realização da manobra de apnéia inspiratória sustentada; 3- Manutenção da apnéia durante 15s; 4- Liberação do ar inspirado e retorno à respiração espontânea; 5- Repetição da manobra realizada após 5min.

## Reprodutibilidade da manobra de apnéia inspiratória sustentada

A fim de se avaliar a reprodutibilidade da MAIS, foram executadas duas manobras em seqüência, intervaladas entre si por 5min. Foram comparados os valores da bradicardia máxima pós-inspiratória ( $B_{máx}$ ) e da taquicardia máxima no início da terceira fase ( $T_{máx}$ ).

## Medida de pressão arterial, dados antropométricos e demográficos

No dia da entrevista, em todos os indivíduos, foram avaliados peso, altura e diâmetro torácico ântero-posterior, este último utilizando-se um paquímetro antropométrico. O diâmetro torácico foi medido com o indivíduo sentado, com tronco ereto, durante apnéia inspiratória. A pressão arterial foi aferida em ambos os membros superiores, na posição sentada, após repouso supino. A pressão foi medida no primeiro, no terceiro e no quinto minutos após a mudança da posição supina para a posição sentada, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio; ambos calibrados pelo INMETRO (Tabela 1).

## Exames Laboratoriais

Os indivíduos foram avaliados quanto a dosagens plasmáticas de glicose, creatinina, ácido úrico,

colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídios, ALT, AST, Na, K, Mg, Ca, hemoglobina, hematócrito e EAS (Tabela 1).

### Eletrcardiograma de 12 derivações (ECG12)

Foi realizado com indivíduo em repouso supino, após registro do ECG de três derivações. Aparelho ANAMED AM1000B Cardiógrafo (nome do fabricante, Brasil), com velocidade do papel de 25mm/s e amplitude N, utilizando filtro para ruídos.

### Análise numérica e estatística

Variáveis numéricas são representadas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão (DP). As variáveis categóricas são representadas na forma de razão ou porcentagem. Para analisar os componentes k1 e k2 da MAIS, entre os dois grupos, a fim de testar o ajuste adequado das equações (10.4) e (10.7), às fases 2 e 3 respectivamente, empregou-se o teste do coeficiente de correlação linear de Pearson.

As variáveis analisadas tiveram suas distribuições de probabilidade testadas para normalidade,

empregando-se os Testes de Simetria e Curtose padronizados (momento de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> ordens) para a hipótese nula de que a função densidade de probabilidade apresenta distribuição normal. A hipótese de normalidade foi aceita para todas as variáveis analisadas. Foram empregados os testes t de Student, emparelhados (intragrupo) ou não emparelhados (intergrupo), para a comparação das médias das variáveis k1 e k2, sendo os valores analisados, orientados pelo teste de homocedasticidade da variável F de Snedecor.

Para avaliar a reprodutibilidade dos resultados, foram empregadas as variáveis  $B_{max}$  e  $T_{max}$  nas fases 2 e 3 da MAIS, utilizando-se o teste de precisão do NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*, EUA) aplicado ao diagrama de *Bland-Altman*. O erro alfa foi fixado em 0,05 para todos os testes. Foram utilizados para análise dos dados os módulos Microsoft Excel (*Microsoft Corporation*, EUA), *Analyse-it* (*Analyse-it Software Ltd.*, EUA), EPI Info 6.04b (*Center for Disease Control and Prevention*, EUA), MedCalc 8.1.0.0 (*Frank Schoonjans*, Bélgica), DADISP 2002 Student Edition (*DADISP Corporation*, EUA).

**Tabela 1**

### Informações demográficas, antropométricas, eletrcardiográficas e laboratoriais dos grupos

	Grupo-controle	Grupo hipertenso	p
<b>Variáveis demográficas e antropométricas</b>			
Idade (anos)	35,3 $\pm$ 6,5	43,7 $\pm$ 9,6	0,06
Tabagismo (%)	37,5 %	28,6 %	0,57
Altura (m)	1,65 $\pm$ 5,1	1,69 $\pm$ 4,5	0,17
Peso (kg)	68,3 $\pm$ 13,7	81,4 $\pm$ 12,8	0,09
DT (cm)	21,6 $\pm$ 2	23,8 $\pm$ 2	0,06
FC (bpm)	63,9 $\pm$ 5,8	66,2 $\pm$ 9,3	0,56
PAS (mmHg)	115,6 $\pm$ 5,0	139,6 $\pm$ 11,2	0,001
PAD (mmHg)	78,9 $\pm$ 8,0	93,6 $\pm$ 3,8	0,001
<b>Variáveis Eletrcardiográficas</b>			
Intervalo PR (D2, ms)*	143,3 $\pm$ 15,9	149,9 $\pm$ 24,3	0,56
Intervalo QT (V4, ms)*	376,7 $\pm$ 15,2	399,9 $\pm$ 60,4	0,36
<b>Variáveis Laboratoriais</b>			
Glicemia de jejum (mg/dL)	86,2 $\pm$ 10,9	90,5 $\pm$ 10,9	0,48
Hematócrito (%)	44,7 $\pm$ 4,2	45,8 $\pm$ 2,6	0,57
Creatinina (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	0,96
Colesterol (mg/dL)	168,3 $\pm$ 38,6	184,5 $\pm$ 48,5	0,50
Triglicérides (mg/dL)	114,5 $\pm$ 55,1	162 $\pm$ 67,2	0,17
Ácido úrico (mg/dL)	5,1 $\pm$ 1,1	6,2 $\pm$ 3,3	0,57
Potássio (mEq/L)	4,3 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,3	0,49
Sódio (mEq/L)	139,9 $\pm$ 2,5	138,3 $\pm$ 3,3	0,36

DT=diâmetro torácico ântero-posterior; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica

\*derivação de medida

## Resultados

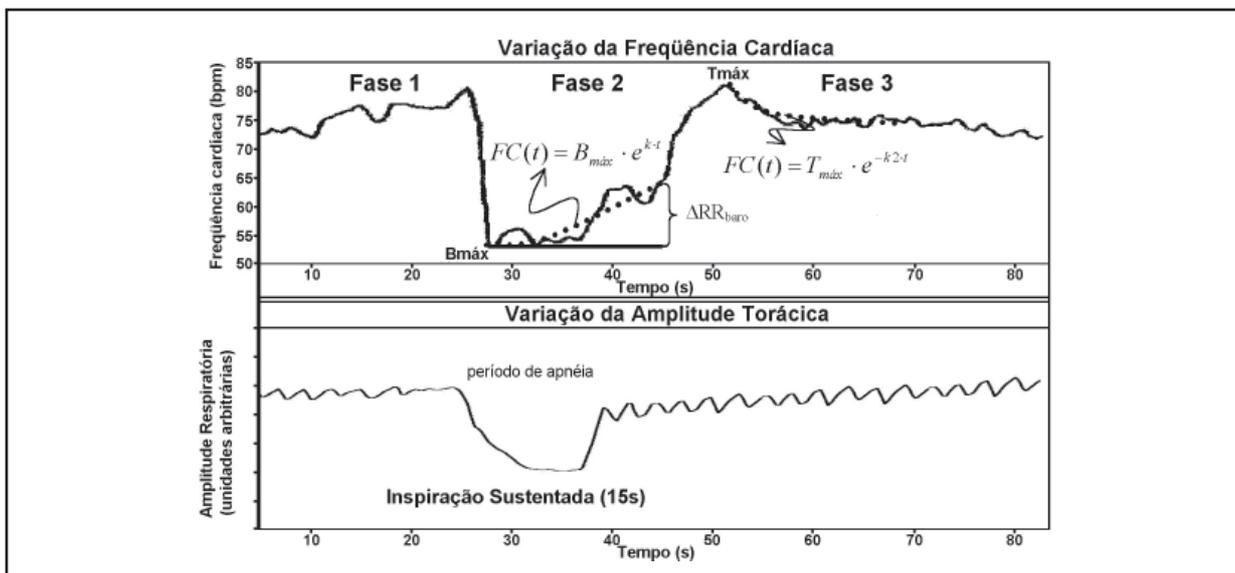
As manobras foram executadas adequadamente em todos os indivíduos, sendo que em 3 indivíduos foram necessárias pelo menos duas repetições adicionais para a obtenção do registro adequado. O tempo total de registro variou de 20min a 40min. Os valores iniciais da  $SaO_2$  foram  $>94\%$ , em ambiente, e sua variação durante a MAIS foi  $<2\%$ .

O ajuste das equações (10.4) e (10.7) às fases 2 e 3 apresentou correlações  $>0,9$ , com os maiores coeficientes ajustados à fase 2, como pode ser observado no exemplo da Figura 1.

Entre as manobras consecutivas nos grupos controle e hipertenso, a diferença dos valores de  $B_{\max}$  (respectivamente,  $1,3 \pm 3,3$  bpm e  $-0,5 \pm 2,7$  bpm) e  $T_{\max}$  (respectivamente,  $-1,2 \pm 4,6$  bpm e  $0,3 \pm 2,6$  bpm)

não foram estatisticamente significativas (Tabela 2). O teste NCCC detectou diferenças não-significativas entre as duas manobras consecutivas para  $B_{\max}$  ( $p=0,46$ ) e  $T_{\max}$  ( $p=0,21$ ). O Diagrama de *Bland-Altman* (Figuras 2 e 3) demonstrou que os valores das variáveis  $B_{\max}$  e  $T_{\max}$  encontravam-se sempre abaixo de 2,5 DP em torno da média. Entre os grupos controle e hipertenso não foram observadas diferenças significativas para  $T_{\max}$  e  $B_{\max}$ , respectivamente, em cada uma das manobras sequenciais realizadas (diferenças intergrupos;  $T_{\max}$ : 1ª manobra: 0,33; 1ª manobra: 0,62;  $B_{\max}$ : 1ª manobra: 0,80; 1ª manobra: 0,94)

Nas comparações intragrupos, houve diferença significativa entre as constantes  $k_1$  e  $k_2$ , em ambos os grupos (Figura 4). Na comparação intergrupos houve diferença significativa somente para a constante  $k_2$  (Figura 4).



**Figura 1**  
Manobra de Apnéia Inspiratória Sustentada (MAIS)

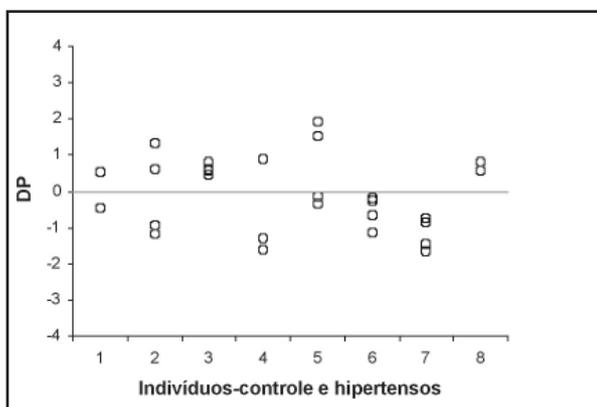
Apresentação gráfica da variação da frequência cardíaca (FC), batimento-a-batimento, durante as fases da manobra de apnéia inspiratória sustentada (MAIS, gráfico superior). Fase 1 – período de respiração espontânea; Fase 2 – período de apnéia inspiratória máxima sustentada não-forçada, representada pela onda de variação do diâmetro torácico ântero-posterior (onda quadrada, gráfico abaixo). Notar o incremento da FC, após a bradicardia máxima ( $B_{\max}$ ), representado pela função exponencial de intensificação ajustada ao gráfico (linha pontilhada). A constante  $k$  representa a taxa de intensificação da FC.  $\Delta RR_{\text{baro}}$  representa a diferença entre  $B_{\max}$  e a FC no instante final da fase de apnéia; Fase 3 – período de respiração espontânea, após MAIS. Notar a redução da FC, após a taquicardia máxima ( $T_{\max}$ ), representada pela função de decaimento ajustada ao gráfico (linha pontilhada). A constante  $k_2$  representa a taxa de atenuação da FC.

**Tabela 2**

**Valores de bradicardia máxima ( $B_{\max}$ ) e taquicardia máxima ( $T_{\max}$ ) em duas manobras consecutivas**

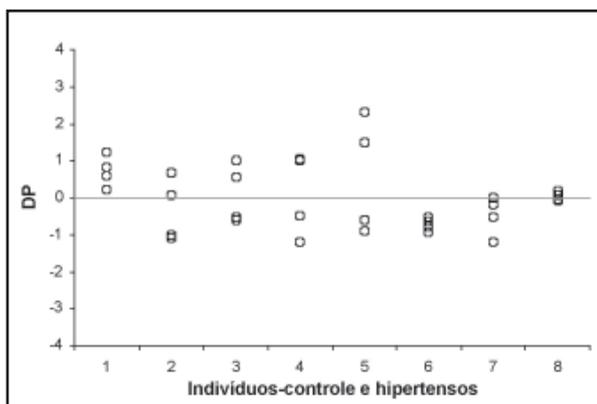
	1ª Manobra (média ± DP)	2ª Manobra (média ± DP)	p*
$B_{\max}$ Controle	59,9 ± 12,7	58,6 ± 10,9	0,48
$B_{\max}$ Hipertenso	58,4 ± 8,4	59,0 ± 8,3	0,48
$T_{\max}$ Controle	67,1 ± 7,2	68,4 ± 5,1	0,48
$T_{\max}$ Hipertenso	71,1 ± 8,1	70,1 ± 7,9	0,48

$B_{\max}$  = Bradicardia máxima;  $T_{\max}$  = Taquicardia máxima; \*p=valor para o teste NCCLS



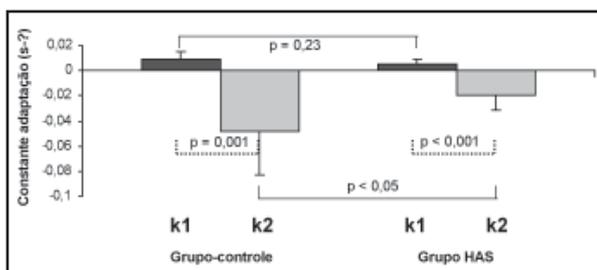
**Figura 2**  
Diagrama de Bland-Altman de  $B_{m\acute{a}x}$  dos grupos controle e hipertenso.

Notar que os valores de  $B_{m\acute{a}x}$  encontram-se entre 2,5 desvios-padrão (DP) em torno da média (p=NS).



**Figura 3**  
Diagrama de Bland-Altman de  $T_{m\acute{a}x}$  dos grupos controle e hipertenso.

Notar que houve dispersão não-significativa dos valores de  $T_{m\acute{a}x}$  que permaneceram entre 2,5 desvios-padrão (DP) em torno da média.



**Figura 4**  
Comparação das constantes k1 e k2  
Comparações das constantes de decaimento k1 e k2 (referentes às equações (10.4) e (10.7), respectivamente) intergrupos (linha sólida) e intragrupos (linhas pontilhadas). Notar que, intragrupos, as constantes k1 e k2 apresentam diferenças estatisticamente significativas (linhas pontilhadas). Na comparação intergrupos, notar que enquanto as médias das constantes k1, nos grupos controle e hipertenso, demonstraram diferenças não-significativas, as médias das constantes k2 apresentaram diferenças significativas (p<0,05).

## Discussão

A expressão da manobra de apnéia inspiratória sustentada não-forçada, em linguagem matemática, representa uma forma objetiva de descrever o fenômeno biológico empregando métodos quantitativos, com o objetivo de estabelecer critérios para a avaliação funcional dos órgãos e sistemas envolvidos. O padrão de VRR durante a MAIS apresenta, por sua vez, estreita relação com a capacidade de resposta barorreceptora, que é função tanto da distensão quanto da velocidade de distensão da parede vascular, determinando, assim, a frequência de disparos dos nervos aórtico e carotídeo.

A variação dos intervalos entre batimentos normais consecutivos representa a interação das atividades autonômicas simpáticas e vagais sobre o coração. Diversos fatores podem modificar a atividade autonômica cardíaca, que se expressa por variações características de VRR. Entre estes fatores destaca-se a MAIS. Em condições controladas, durante sua fase inspiratória, a distensão dos receptores vagais pulmonares<sup>24-27</sup> resulta em intensa bradicardia inicial que é seguida por aumento lento e progressivo da FC. A redução da pressão intratorácica durante a inspiração reduz o débito cardíaco que, por sua vez, determina aumento progressivo da atividade simpática, refletida em aumento insidioso da FC. De maneira análoga, na fase expiratória, a maior pressão intratorácica determina aumento do débito cardíaco, que se acompanha de redução lenta da FC. Considera-se que a estimulação dos barorreceptores esteja implicada diretamente nestes eventos.

É esperado que alterações da distensibilidade arterial local tenham influência na resposta barorreceptora às variações do DC e da pressão arterial, e sejam expressas em padrões distintos de VRR em resposta à MAIS. A baixa distensibilidade arterial determinaria, por exemplo, redução da VRR durante a MAIS bem como menor taxa de variação dos intervalos RR durante a fase de apnéia, correspondente a uma fase específica da MAIS.

A HAS é um estado de saúde que apresenta risco cardiovascular e possui como uma das primeiras manifestações a redução da modulação autonômica cardíaca, representada pelo decréscimo da atividade vagal, principalmente<sup>2,4,8,28</sup>. A função barorreceptora representa a capacidade de adaptação autonômica e hemodinâmica às diversas situações de estresse físico e mental<sup>6,23,27,29</sup>. Além disso, a redução da distensibilidade arterial implica na diminuição da variação do diâmetro arterial decorrente da sístole cardíaca, com conseqüente redução da estimulação dos barorreceptores arteriais a variações de pressão

arterial. Com isso, há uma menor sensibilidade barorreceptora e redução do número de disparos dos nervos aórticos e carotídeos em resposta ao aumento do débito cardíaco<sup>30</sup>. Além disso, a HAS também se manifesta por mudanças nos níveis pressóricos médios, como uma redução da capacidade de adaptação dos barorreceptores, principalmente no que tange à inibição simpática<sup>6</sup>.

Foi possível observar padrões diferentes de adaptação da frequência cardíaca durante as fases de inspiração e expiração, nos grupos controle e hipertenso. Durante a fase de expiração (fase 3, Figura 1), observou-se um padrão adaptativo de FC nos hipertensos significativamente mais prolongado que nos indivíduos-controle normotensos; ao expirar, o indivíduo aumenta o DC, promovendo uma atenuação progressiva da atividade simpática, sendo observada como uma lenta queda da FC, modelada por uma função exponencial decrescente, descrita pela equação (10.7). Assim, a constante  $k_2$  descreve um processo linear de atenuação progressiva da atividade simpática, ou ganho progressivo de atividade vagal. Opina-se que esse achado descreve preferencialmente uma atenuação simpática com predominância relativa da atividade vagal, uma vez que uma estimulação vagal direta deveria representar valores da constante bem mais significativos e, portanto, elevados.

Entre os grupos, observou-se que as constantes  $k_1$  não se mostraram diferentes, indicando assim que a estimulação simpática se mantém aproximadamente preservada nas fases iniciais da HAS. Entretanto, valores significativamente mais baixos da constante  $k_2$  entre os indivíduos hipertensos sugerem que a modulação vagal é uma das primeiras a sofrerem alterações na HAS<sup>27,28</sup>.

Observou-se que a descrição do modelo matemático da MAIS foi capaz de reproduzir adequadamente os processos temporais (ajuste adequado) que ocorrem durante a manobra com reprodutibilidade significativa, indicando, assim, que se trata de um novo método capaz de detectar variações da modulação autonômica cardiovascular. Especula-se, assim, que alterações sistêmicas da distensibilidade arterial podem se expressar, por sua vez, na atenuação da resposta barorreceptora, como consequência da limitação da amplitude de oscilação da parede arterial durante a sístole e consequente redução da estimulação dos nervos aferentes aórtico e carotídeo. Sua importância potencial deve ser destacada, uma vez que o prognóstico de indivíduos com HAS está relacionado à presença de doença estrutural

cardíaca e à remodelagem mecânica arterial, caracterizada, entre outros aspectos, por redução da distensibilidade da parede dos vasos arteriais. Portanto, marcadores não-invasivos e de baixo custo que identifiquem direta ou indiretamente modificações da resposta fisiológica de adaptação cardiovascular desempenham papel importante na avaliação clínica dos indivíduos acometidos por esta afecção.

## Limitações

O presente trabalho procurou apresentar o modelo matemático de variação da FC durante a MAIS não-forçada. Entretanto, existem algumas limitações no presente trabalho.

A avaliação das curvas de pulso arterial foi feita por oximetria capilar que identificava atenuação relativa da amplitude de pulso durante a manobra.

O tempo da manobra - 15s - foi arbitrariamente definido, por não causar alterações gasométricas significativas durante a manobra, como observadas pela estabilidade da oximetria capilar durante a manobra. Entretanto, manobras de duração mais longas ou mais curtas podem ser necessárias para mais precisamente avaliar os efeitos da manobra sobre a FC.

## Conclusão

O modelo matemático desenvolvido descreve adequadamente a manobra de apnéia inspiratória sustentada não-forçada em suas fases inspiratória e expiratória, ajustando-se com precisão aos dados, com significativa reprodutibilidade.

Em hipertensos leves e moderados, a adaptação da frequência cardíaca na fase pós-expiratória da apnéia inspiratória sustentada se encontra mais atenuada do que em indivíduos-controle normotensos, indicando a presença de disfunção autonômica predominantemente vagal naqueles indivíduos.

## Referências

1. Barbosa PR, Barbosa Filho J, de Sa CA. Effects of age, sex and coronary heart disease on the autonomic modulation of the heart. *Arq Bras Cardiol.* 1996;67(5):325-29.
2. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, et al. Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13(5):315-19.

3. Barbosa PRB, Barbosa-Filho J, Nadal J. The effect of the instantaneous RR interval on the dynamic properties of the heart rate and the ventricular repolarization duration variability. *Computers in Cardiology*. 2000;27:821-24.
4. Dworkin BR, Dworkin S, Tang X. Carotid and aortic baroreflexes of the rat: I. Open-loop steady-state properties and blood pressure variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(5):R1910-921.
5. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, et al. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta Physiol Scand*. 1995;155(3):267-73.
6. Barbosa-Filho J, Barbosa PRB, Cordovil I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(2):181-95.
7. Barbosa PRB, Barbosa Filho J, Cordovil I. Phase response of the spectral coherence function between heart rate variability and ventricular repolarization duration in normal subjects. *Computers in Cardiology*. 2000;27:159-62.
8. Lantelme P, Milon H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998;31(4):1021-1029.
9. Robotham JL, Stuart RS, Doherty K, et al. Mitral and aortic blood flows during spontaneous respiration in dogs. *Anesthesiology*. 1988;69(4):516-26.
10. Coast JR, Jensen RA, Cassidy SS, et al. Cardiac output and O<sub>2</sub> consumption during inspiratory threshold loaded breathing. *J Appl Physiol*. 1988;64(4):1624-628.
11. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol*. 2000;85(6):787-89.
12. Paulev PE, Honda Y, Sakakibara Y, et al. Brady- and tachycardia in light of the Valsalva and the Mueller maneuver (apnea). *Jpn J Physiol*. 1988;38(4):507-17.
13. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44(2-3):253-59.
14. Lee LY, Shuei Lin Y, Gu Q, et al. Functional morphology and physiological properties of bronchopulmonary C-fiber afferents. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;270(1):17-24.
15. Thomas CJ, Woods RL. Guanylyl cyclase receptors mediate cardiopulmonary vagal reflex actions of ANP. *Hypertension*. 2003;41(2):279-85.
16. Conte MR. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Ital Heart J*. 2003;4(6):367-70.
17. Bartels MN, Jelic S, Ngai P, et al. The effect of ventilation on spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during exercise. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;144(1):91-98.
18. Barbosa PR, Barbosa-Filho J, de Sa CA, et al. Reduction of electromyographic noise in the signal-averaged electrocardiogram by spectral decomposition. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(1):114-17.
19. Barbosa PR, Barbosa Filho J, Cordovil I. Effect of oscillatory breathing on the variability of the RR Intervals and its prognostic importance in individuals with left ventricular global systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(5):544-57.
20. Ben-Haim SA, Saidel GM. Mathematical model of chest wall mechanics: a phenomenological approach. *Ann Biomed Eng*. 1990;18(1):37-56.
21. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol*. 1993;74(6):2969-975.
22. Condos Jr WR, Latham RD, Hoadley SD, et al. Hemodynamics of the Mueller maneuver in man: right and left heart micromanometry and Doppler echocardiography. *Circulation*. 1987;76(5):1020-1028.
23. Gioia G, Lin B, Katz R, et al. Use of a tantalum-178 generator and a multiwire gamma camera to study the effect of the Mueller maneuver on left ventricular performance: comparison to hemodynamics and single photon emission computed tomography perfusion patterns. *Am Heart J*. 1995;130(5):1062-1067.
24. Paton JF. Pattern of cardiorespiratory afferent convergence to solitary tract neurons driven by pulmonary vagal C-fiber stimulation in the mouse. *J Neurophysiol*. 1998;79(5):2365-373.
25. Harris MB, St-John WM. Phasic pulmonary stretch receptor feedback modulates both eupnea and gasping in an in situ rat preparation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(2):R450-R455.
26. Ruan T, Lin YS, Lin KS, et al. Sensory transduction of pulmonary reactive oxygen species by capsaicin-sensitive vagal lung afferent fibres in rats. *J Physiol*. 2005;565(Pt 2):563-78.
27. Carr MJ, Udem BJ. Bronchopulmonary afferent nerves. *Respirology*. 2003;8(3):291-301.
28. Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, et al. Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clin Physiol*. 2001;21(5):515-23.
29. Bandler R, Keay KA, Floyd N, et al. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res Bull*. 2000;53(1):95-104.
30. O'Rourke MF. *Arterial function in health and disease*. Singapore: Churchill Livingstone; 1982.