UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

JULIO CESAR CRESCENCIO

QUANTIFICAÇÃO DO LIMAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO NO
EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO EM CARDIOPATAS CHAGÁSICOS UTILIZANDO-
SE MÉTODOS VISUAIS E COMPUTACIONAIS

Ribeirão Preto

2007

JULIO CESAR CRESCENCIO

QUANTIFICAÇÃO DO LIMAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO NO
EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO EM CARDIOPATAS CHAGÁSICOS UTILIZANDO-
SE MÉTODOS VISUAIS E COMPUTACIONAIS

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto – USP,
para a obtenção de Título de Doutor
em Ciências Médicas, Programa de
Clínica Médica, Área de Biociências
Aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior

Ribeirão Preto

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA FORNECIDA PELA BIBLIOTECA
CENTRAL, RIBEIRÃO PRETO - USP**

Crescêncio, Júlio César

Quantificação do limiar de anaerobiose ventilatório no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais. Ribeirão Preto, 2007.

211 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Área de concentração: Clínica Médica – Investigação Biomédica.

Orientador: Gallo Junior, Lourenço.

1. Exercício físico dinâmico. 2. Limiar de anaerobiose ventilatório. 3. Modelos matemáticos. 3. Doença de Chagas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Júlio César Crescêncio

Quantificação do limiar de anaerobiose ventilatório no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências Aplicadas em Clínica Médica.

Aprovado em: 29 de maio de 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior (Orientador) _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Prof. Dr. André Schmidt _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Prof. Dr. Antonio Carlos da Silva _____

Departamento de Fisiologia - UNIFESP

Prof^a. Dr^a. Aparecida Maria Catai _____

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – UFSCar

À minha esposa Gisele
e à minha filha Ana Laura.

Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior

É difícil encontrar palavras para expressar minha gratidão, não só pelos ensinamentos e pela oportunidade de poder desenvolver este trabalho, mas também pela convivência, paciência, confiança, incentivo e principalmente pela amizade nos momentos mais difíceis. Seu caráter excepcional e seriedade no trabalho só fazem com que cada vez mais me apaixone por essa área da Ciência fascinante que é a Fisiologia do Exercício.

Ao senhor e a toda sua família, meus mais sinceros agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

- a todos os voluntários que participaram deste estudo. A todos vocês meu muito obrigado;
- aos Profs. Drs. Benedito Carlos Maciel e José Antonio Marin-Neto pela disponibilidade de uso dos Laboratórios, Secretaria e demais estruturas da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP;
- ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Barreto Martins pela fundamental ajuda no desenvolvimento dos modelos matemáticos utilizados neste estudo. A você Barreto, meu muito obrigado por tudo;
- aos Drs. Luiz Paulo Ciccogna Faggioni e Luis Cláudio Pinheiro, da Fundação Hemocentro, HCFMRP-USP, pela colaboração no recrutamento dos voluntários chagásicos;
- à grande amiga Cleide, por todos esses anos de convivência, ensinamentos na área computacional e pelo incentivo nas horas mais difíceis. Muito obrigado Cleide, você foi imprescindível à realização deste trabalho;
- às amigas Renata, Camila, Michele e Valéria Papa pela valiosa ajuda nos experimentos e pela convivência harmoniosa, que muito contribuíram para a realização deste projeto. A participação de vocês foi essencial. A vocês meus mais profundos agradecimentos;
- aos Drs. Maurício Milani e Bruno Ganem Siqueira pela ajuda na avaliação médica dos voluntários e incentivo na realização desse projeto;

- às colegas de laboratório Vanessa, Nataly e Rubiane pela convivência e disponibilidade;
- ao Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez, coordenador do CEMEQ (Centro de Métodos Quantitativos, FMRP-USP) pela assessoria na parte estatística deste trabalho;
- aos docentes, médicos residentes e funcionários da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP pela presteza e disponibilidade em contribuir na execução deste projeto;
- às secretárias da Pós-graduação do Departamento de Clínica Médica, Adriana e Rossana, pela paciência e inestimável ajuda na resolução de problemas burocráticos;
- aos amigos: Luiz Fernando e Ana Carolina, Jorge e Karina, Luiz Carlos e Márcia, Emerson e Fernando. A todos vocês meu muito obrigado pelo incentivo e por todos esses anos de convivência e amizade;
- à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro a este projeto;
- aos meus pais Júlio (*in memoriam*) e Isaura, pela educação e formação de caráter que me proporcionaram;
- e finalmente a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo;

Muito Obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xiv
RESUMO.....	xvi
SUMMARY.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS.....	22
1.2 O EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO.....	25
1.2.1 LIMAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO.....	26
1.3 MODELOS MATEMÁTICOS.....	28
2. OBJETIVOS.....	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	34
3.1 INDIVÍDUOS ESTUDADOS.....	35
3.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E INSTRUMENTAL UTILIZADO.....	39
3.3.1 REPOUSO NA POSIÇÃO SUPINA.....	46
3.3.2 MANOBRA DE VALSALVA.....	46
3.3.3 REPOUSO NA POSIÇÃO SENTADA.....	48
3.4 PROTOCOLOS DE ESFORÇO FÍSICO DINÂMICO.....	48
3.4.1 PROTOCOLO DE ESFORÇO CONTÍNUO.....	49
3.4.2 PROTOCOLO DE ESFORÇO DESCONTÍNUO.....	52
3.5 ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS.....	54
3.5.1 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FC NO DOMÍNIO DO TEMPO.....	54
3.5.2 ANÁLISE DA MANOBRA DE VALSALVA.....	55
3.6 ANÁLISE DOS TESTES DE ESFORÇO FÍSICO DINÂMICO.....	56
3.6.1 ANÁLISE DO PROTOCOLO DE ESFORÇO CONTÍNUO.....	57
3.6.1.1 CONVERSÃO DOS DADOS PARA MÉDIAS MÓVEIS.....	57
3.6.2 ANÁLISE PELO MÉTODO VISUAL.....	59

3.6.3 ANÁLISE PELO MÉTODO AUTOMÁTICO DO SISTEMA CPX/D MEDGRAPHICS.....	62
3.6.4 MÉTODO DOS MODELOS BISSEGMENTADOS LINEAR-LINEAR E LINEAR-QUADRÁTICO APLICADOS ÀS RESPOSTAS DA $\dot{V}CO_2$	64
3.6.4.1 PROCESSO DE JANELAMENTO DAS VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS A SEREM ANALISADAS PELOS MODELOS MATEMÁTICOS.....	64
3.6.4.2 ANÁLISE DOS DADOS PELOS MODELOS BISSEGMENTADOS.....	66
3.7 ANÁLISE DO PROTOCOLO DE ESFORÇO DESCONTÍNUO.....	77
3.7.1 MODELO SEMIPARAMÉTRICO.....	78
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	82
4. RESULTADOS.....	84
4.1 ANÁLISE DA VFC NO DOMÍNIO DO TEMPO.....	85
4.2 ANÁLISE DA MANOBRA DE VALSALVA.....	88
4.3 ANÁLISE DO PROTOCOLO CONTÍNUO.....	90
4.4 ANÁLISE DO PROTOCOLO DESCONTÍNUO - MODELOS SEMIPARAMÉTRICOS.....	120
5. DISCUSSÃO	127
6. CONCLUSÕES.....	135
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	138
8. ANEXOS	150
ANEXO I	151
ANEXO II.....	156
ANEXO III.....	158
ANEXO IV.....	167
ANEXO V.....	170
ANEXO VI.....	177
ANEXO VII.....	188
ANEXO VIII.....	193
ANEXO IX.....	196

ANEXO X.....	201
ANEXO XI.....	208

LISTA DE ABREVIATURAS

AT	<i>anaerobic threshold</i>
bpm	batimentos por minuto
BTPS	<i>body temperature pressure saturated</i> (fator de correção para temperatura corporal do volume de gases coletados e medidos à temperatura ambiente)
CD-R	disco para gravação e leitura óptica
cm	centímetros
CR10	escala de percepção de intensidade do esforço idealizada por G. Borg
ECG	sinal eletrocardiográfico, eletrocardiograma na superfície do tórax
FC	frequência cardíaca
IRR	intervalos das ondas R-R do ECG
Kg	quilograma
LA	limiar de anaerobiose
LAV	limiar de anaerobiose ventilatório
l/min	litros por minuto
m ²	metro quadrado
MC5	posição de eletrodos acoplada à derivação bipolar do ECG localizada no tórax
M. L-L	método do modelo bissegmentado linear-linear

M. L-Q	método do modelo bissegmentado linear-quadrático
min	minutos
ml/min	mililitros por minuto
ml/Kg/min	mililitros por quilograma de peso corporal por minuto
PET CO ₂	pressão parcial do gás carbônico ao final da expiração
PET O ₂	pressão parcial do oxigênio ao final da expiração
Pot.	potência
r	coeficiente de correlação
RER	quociente de trocas respiratórias
rpm	rotações por minuto
RR	frequência respiratória
TEFD	teste de esforço físico dinâmico
SQRR	soma dos quadrados dos resíduos
STPD	<i>standard temperature pressure dry</i> (constante para normalização de cálculo para medida de gás, na ausência de vapor de água, à temperatura de 0° C e a 760 mmHg de pressão atmosférica)
$\dot{V}CO_2$	produção de gás carbônico
$\dot{V}E$	ventilação minuto pulmonar
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$	equivalente ventilatório do gás carbônico

$\dot{V}E / \dot{V}O_2$	equivalente ventilatório do oxigênio
$\dot{V}O_2$	consumo de oxigênio
$\dot{V}O_{2\text{ max}}$	consumo máximo de O_2 – definido como condição onde há saturação do sistema de transporte de O_2
$\dot{V}O_{2\text{ pico}}$	consumo de oxigênio no pico do esforço físico
VT	volume corrente por respiração
W/min	Watts por minuto

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principais fatores que modificam o tipo e a magnitude das respostas dos sistemas fisiológicos ao exercício físico no homem.....	26
Figura 2. Ilustração do procedimento experimental de um teste de esforço no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP, e dos equipamentos utilizados nos testes de esforço físico dinâmico: polígrafo, microcomputadores, sistema de análise ergoespirométrica e cicloergômetro de frenagem eletromagnética.....	42
Figura 3. Gráfico do que é apresentado na tela de um computador, durante uma sessão experimental, que utiliza o <i>software</i> WinDaq. De cima para baixo estão gravados os sinais de ECG e da frequência cardíaca instantânea (cardiotacômetro), pressão arterial (Finapres), respiração e pressão oral.....	43
Figura 4. Gráfico do que é apresentado na tela de um computador, que utiliza o <i>software</i> STEF, durante a aquisição do ECG e da FC, batimento a batimento, em um teste de esforço físico.....	44
Figura 5. Gráfico do que é apresentado na tela do sistema de análise ergoespirométrica CPX/D durante a execução de um teste de esforço físico. Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de respiração à respiração. As barras verticais pretas correspondem ao início e fim do período do esforço físico, a barra vertical verde ao ponto correspondente ao limiar de anaerobiose ventilatório e a barra vertical vermelha corresponde ao maior valor de $\dot{V}O_2$ obtido durante o teste.....	45
Figura 6. Representação esquemática do Protocolo Contínuo, mostrando um teste de esforço físico do tipo rampa, onde o voluntário permanecia um minuto em repouso (Repouso), a seguir, iniciava o período de aquecimento (Carga Livre) e em seguida o exercício progressivo (rampa) até a intensidade final, quando passava a pedalar numa menor potência e velocidade por mais alguns minutos (Recuperação).....	49
Figura 7. Ilustração esquemática do protocolo de esforço em degraus descontínuos.....	53

- Figura 8A.** Representação gráfica mostrando, em médias móveis de 8 ciclos respiratórios, as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a potência aplicada (Watts) e a velocidade de pedalagem durante um teste de esforço. As linhas verticais pretas representam o início e final do exercício, respectivamente e a linha vertical verde marca o ponto do LAV determinado por um dos analisadores.....58
- Figura 8B.** Representação gráfica mostrando, de respiração à respiração, as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a potência aplicada (Watts) e a velocidade de pedalagem durante um teste de esforço. As linhas verticais pretas representam o início e final do exercício, respectivamente e a linha vertical verde marca o ponto do LAV determinado por um dos analisadores.....59
- Figura 9.** Representação gráfica apresentada pelo sistema CPX/D aos analisadores para a determinação visual do LAV. Estão representadas as seguintes variáveis, em função do tempo (min.): $\dot{V}O_2$ (l/min), $\dot{V}CO_2$ (l/min), $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e PET O_2 (mmHg). A linha vertical (*Manually-determined AT*) indica o LAV determinado pelo analisador e a caixa de texto (AT) fornece valores correspondentes de várias variáveis neste instante. As variáveis ventilatórias estão expressas como valores em médias móveis a cada 8 ciclos respiratórios.....61
- Figura 10.** Representação gráfica (*V-SLOPE*) apresentado pelo sistema CPX/D MedGraphics mostrando a identificação do LAV, calculado automaticamente, pelo algoritmo a ele incorporado, e que se utiliza do ajuste de duas retas ao conjunto de dados, calculados de respiração à respiração, da $\dot{V}CO_2$ em relação ao $\dot{V}O_2$. A linha vertical traçada na intersecção das duas retas ajustadas corresponde ao valor do LAV. Na caixa de texto ao lado estão expressos os valores numéricos de várias variáveis correspondentes ao ponto do LAV (*AT*).....63
- Figura 11.** Representação gráfica mostrando as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a janela selecionada para análise com os dados representados em médias móveis de 8 ciclos respiratórios. O intervalo central, não hachurado no gráfico, corresponde ao trecho selecionado para análise. As caixas de texto indicam, em minutos, a janela selecionada e o início e fim do esforço, respectivamente.....65

- Figura 12.** Conjunto de dados analisado pelo modelo (produção de CO_2 em função do tempo em segundos, representado no eixo horizontal superior).....69
- Figura 13.** Análise do modelo linear-linear $\dot{V}\text{CO}_2$. O LAV corresponde ao ponto de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.....70
- Figura 14.** Análise do modelo linear-quadrático $\dot{V}\text{CO}_2$. O LAV corresponde ao ponto de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.....71
- Figura 15.** Conjunto de dados analisado para o modelo correspondente à produção de CO_2 em função do consumo de O_2 (V-SLOPE).....72
- Figura 16.** Análise do modelo linear-linear V-SLOPE $\dot{V}\text{CO}_2$. O LAV corresponde à média dos valores dos pontos da região de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.....73
- Figura 17.** Análise do modelo linear-quadrático V-SLOPE $\dot{V}\text{CO}_2$. O LAV corresponde à média dos valores dos pontos da região de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.....74
- Figura 18.** Composição gráfica exemplificando a resposta da $\dot{V}\text{CO}_2$ (círculos vermelhos), em relação ao tempo, juntamente com a soma dos quadrados dos resíduos das duas retas do modelo bissegmentado (círculos pretos).....76
- Figura 19.** Ajustes do modelo e da reta ajustada, aplicados à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER), em todas as intensidades de potência aplicadas (25W, -20%, -10%, LA, +10%, +50%).....80
- Figura 20.** Ajustes do modelo e da reta ajustada, aplicados à produção de CO_2 , de um voluntário do grupo chagásico (JCG), em todas as intensidades de potência aplicadas (25W, -20%, -10%, LA, +10%, +50%).....81
- Figura 21.** Comparação dos valores de RMSM entre os grupos saudável e chagásico, na posição supina.....86

Figura 22. Comparação dos valores de RMSM entre os grupos saudável e chagásico, na posição sentada.....	87
Figura 23. Comparação dos valores de RMSSD entre os grupos saudável e chagásico, na posição sentada.	87
Figura 24. Comparação dos valores de RMSSD entre os grupos saudável e chagásico, na posição supina.	88
Figura 25. Comparação dos valores do delta de Valsalva entre os grupos saudável e chagásico.	89
Figura 26. Comparação dos valores do índice de Valsalva entre os grupos saudável e chagásico.	90
Figura 27. Comparação dos valores do LAV expressos em consumo de O ₂ (ml/min) entre os seis métodos, para os 16 pacientes chagásicos que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.....	94
Figura 28. Comparação dos valores do LAV expressos em potência (Watts) entre os seis métodos, para os 16 pacientes chagásicos que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.....	95
Figura 29. Comparação dos valores do LAV expressos em consumo de O ₂ (ml/min) entre os seis métodos, para os 17 voluntários saudáveis que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.....	96
Figura 30. Comparação dos valores do LAV expressos em potência (Watts) entre os seis métodos, para os 17 voluntários saudáveis que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.....	97
Figura 31. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O ₂ , determinados pelo método visual nos grupos saudável e chagásico.	98
Figura 32. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método visual nos grupos saudável e chagásico.	94
Figura 33. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O ₂ , determinados pelo método automático nos grupos saudável e chagásico.	100

- Figura 34.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método automático nos grupos saudável e chagásico.101
- Figura 35.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O_2 , determinados pelo método linear-linear $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.102
- Figura 36.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-linear $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.103
- Figura 37.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O_2 , determinados pelo método linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.104
- Figura 38.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.105
- Figura 39.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O_2 , determinados pelo método linear-linear V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.106
- Figura 40.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-linear V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.107
- Figura 41.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O_2 , determinados pelo método linear-quadrático V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.....108
- Figura 42.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-quadrático V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.109
- Figura 43.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em $\dot{V}O_2$, determinados pelos métodos visual e automático no grupo saudável (n = 27)110

- Figura 44.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelos métodos visual e automático no grupo saudável (n = 27).....111
- Figura 45.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em $\dot{V}O_2$, determinados pelos métodos visual e automático no grupo chagásico (n = 24).....112
- Figura 46.** Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelos métodos visual e automático no grupo chagásico (n = 24).113
- Figura 47.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Visual, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.114
- Figura 48.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Automático, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.114
- Figura 49.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L $\dot{V}CO_2$, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.115
- Figura 50.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q $\dot{V}CO_2$, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.115
- Figura 51.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L V SLOPE, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.116
- Figura 52.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q V SLOPE, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.....116
- Figura 53.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Visual, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.....117

- Figura 54.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Automático, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.117
- Figura 55.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L $\dot{V}CO_2$, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.118
- Figura 56.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q $\dot{V}CO_2$, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.....118
- Figura 57.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L V SLOPE, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.....119
- Figura 58.** Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q V SLOPE, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.....119
- Figura 59.** Exemplo de análise da frequência cardíaca pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (EGP), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.121
- Figura 60.** Exemplo de análise da $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (AFB), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.122
- Figura 61.** Exemplo de análise do $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (AAP), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.123
- Figura 62.** Exemplo de análise da frequência cardíaca pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (HBS), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.124

- Figura 63.** Exemplo de análise da $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (LUC), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.125
- Figura 64.** Exemplo de análise do $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (JRS), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.126
- Figura 65.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga de 25 Watts no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.171
- Figura 66.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 20% abaixo do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.172
- Figura 67.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 10% abaixo do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.173

- Figura 68.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde ao valor de potência do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.174
- Figura 69.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 10% acima do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.175
- Figura 70.** Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 50% acima do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.176
- Figura 71.** Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).178
- Figura 72.** Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).179
- Figura 73.** Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).180

Figura 74. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).	181
Figura 75. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).	182
Figura 76. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).	183
Figura 77. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).	184
Figura 78. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).	185
Figura 79. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).	186
Figura 80. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).	187

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Características antropométricas dos voluntários saudáveis estudados (n = 27).	36
Tabela 2- Características antropométricas dos voluntários chagásicos estudados (n = 24).	37
Tabela 3- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, no grupo chagásico, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados (n=24).	91
Tabela 4- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, no grupo saudável, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados (n=27).	92
Tabela 5- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, nos grupos saudável e chagásico, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados nos dois grupos (n=51).	92
Tabela 6- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo saudável, na posição sentada (n = 25).....	189
Tabela 7- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo saudável, na posição supina (n = 25).....	190
Tabela 8- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo chagásico, na posição sentada (n = 23).....	191
Tabela 9- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo chagásico, na posição supina (n = 24).....	192
Tabela 10- Valores do delta e índice de Valsalva no grupo saudável (n = 17).	194
Tabela 11- Valores do delta e índice de Valsalva no grupo chagásico (n = 23).	195

- Tabela 12-** Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (L-Q V SLOPE) nos pacientes chagásicos estudados (n=24).197
- Tabela 13-** Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em potência (Watts), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V-SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V-SLOPE (L-Q V SLOPE) nos pacientes chagásicos estudados (n=24).198
- Tabela 14-** Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (LIN-QUA V SLOPE) voluntários saudáveis estudados (n=27).199
- Tabela 15-** Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em potência (Watts), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (L-Q V SLOPE) nos voluntários saudáveis estudados (n=27).200

RESUMO

Crescêncio, J.C. *Quantificação do limiar de anaerobiose ventilatório no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais*. Ribeirão Preto. Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2007. 211 pg. Tese de Doutorado.

Os avanços tecnológicos ocorridos na última década trouxeram enormes benefícios, no sentido de possibilitar o uso de equipamentos computadorizados, que permitem a aquisição, processamento e armazenamento de um grande número de variáveis respiratórias e metabólicas em exercício físico, em tempo real e a cada ciclo respiratório. Inserido neste novo cenário, o estudo realizado com esta nova geração de equipamentos, nas respectivas áreas de conhecimento, pôde ser direcionado, usando-se métodos matemáticos e estatísticos computadorizados, os quais possibilitam a aplicação de procedimentos automáticos e/ou semi-automáticos na solução de problemas específicos. É dentro deste contexto que se insere o presente estudo, que tem por objetivo estudar, em pacientes portadores de doença de Chagas e em indivíduos saudáveis, do sexo masculino, o limiar de anaerobiose ventilatório, durante o exercício físico dinâmico, realizado em cicloergômetro, usando-se métodos baseados em modelos matemáticos, automáticos e semi-automáticos, comparativamente com o método visual gráfico. Foram estudados 51 voluntários do sexo masculino, sendo 24 chagásicos e 27 saudáveis, a média de idade dos grupos chagásico e saudável foi de $33,77 \pm 7,86$ e $35,91 \pm 9,84$ anos, respectivamente. Todos eles foram submetidos a dois testes de esforço físico dinâmico, com um protocolo contínuo do tipo rampa e um outro protocolo de esforço físico descontínuo, ambos na posição sentada, em cicloergômetro de frenagem eletromagnética, acoplado a um ergoespirômetro (CPX/D – MedGraphics), que possibilitou o cálculo e armazenamento de múltiplas variáveis cardiorrespiratórias, como: ventilação pulmonar ($\dot{V}_E$), produção de CO_2 ($\dot{V}\text{CO}_2$), consumo de O_2 ($\dot{V}\text{O}_2$), equivalentes ventilatórios de O_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}\text{O}_2$) e de CO_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$), frações parciais do O_2 (PET O_2) e

do CO_2 (PET CO_2) no final da expiração, quociente de trocas respiratórias (RER), frequências respiratória (RR) e cardíaca (FC), além dos valores de potência aplicada e da velocidade de pedalagem no cicloergômetro. Os valores do LAV, durante o protocolo contínuo, foram calculados por seis diferentes métodos, que usam como critério de medida deste parâmetro, a mudança de inclinação da $\dot{V}\text{CO}_2$, em relação ao tempo ou da $\dot{V}\text{CO}_2$ em relação ao $\dot{V}\text{O}_2$. Estes métodos foram os seguintes: 1- método visual; 2- método automático, usando algoritmo, incorporado ao sistema MedGraphics; 3- modelo bissegmentado linear-linear aplicado à resposta da $\dot{V}\text{CO}_2$ em função do tempo; 4- modelo bissegmentado linear-quadrático aplicado à resposta da $\dot{V}\text{CO}_2$ em função do tempo; 5- modelo bissegmentado linear-linear aplicado à resposta da $\dot{V}\text{CO}_2$ em função do consumo de O_2 ; e 6- modelo bissegmentado linear-quadrático aplicado à resposta da $\dot{V}\text{CO}_2$ em função do consumo de O_2 . Os modelos bissegmentados se basearam na aplicação da soma dos quadrados dos resíduos, quando o conjunto de dados é ajustado pelo método dos mínimos quadrados, para uma reta inicial e final ou uma reta inicial e uma curva quadrática final. Foram aplicados, aos dados do protocolo descontínuo, nas várias potências estudadas, um modelo semiparamétrico que ajusta uma reta por meio de uma regressão linear. Após análise qualitativa e quantitativa apropriada aos conjuntos de dados, chegou-se às seguintes conclusões: 1- os modelos matemáticos bissegmentados usados no presente estudo, do tipo linear-linear e linear-quadrático, mostrando a resposta das variáveis $\dot{V}\text{CO}_2$ vs. tempo e $\dot{V}\text{CO}_2$ vs. $\dot{V}\text{O}_2$, com protocolos contínuos em rampa, puderam ser aplicados em 64% dos voluntários estudados (16 chagásicos e 17 saudáveis), e os valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em potência e consumo de oxigênio, não diferiram estatisticamente dos obtidos pelo método visual gráfico, nos grupos de pacientes chagásicos e de indivíduos saudáveis; 2- o método automático, incorporado ao ergoespirômetro MedGraphics, possibilitou a determinação limiar de anaerobiose em todos os voluntários estudados nos grupos chagásico (n=24) e saudável (n=27); entretanto, com valores do limiar de anaerobiose ventilatório subestimados comparativamente ao método visual gráfico; 3- não houve diferença estatisticamente significativa entre a comparação dos coeficientes (inclinação e intercepto) das retas de regressão, que relacionam a potência com o consumo de oxigênio dos valores do limiar de anaerobiose ventilatório calculados para os seis

métodos usados; 4- as análises das retas de regressão dos modelos semiparamétricos, aplicados no protocolo descontínuo, mostraram porcentagem pequena de casos, em que a mudança de inclinação das retas coincidiu com o valor do limiar de anaerobiose ventilatório, o que ainda torna questionável a utilidade desta abordagem, pelo menos nas condições em que os protocolos progressivos do tipo degrau tenham 6 minutos de duração; 5- Os quatro modelos bissegmentados testados e o método automático do equipamento, aplicados às respostas das variáveis ventilatórias, usando-se o protocolo de rampa, se mostraram adequados, como ferramentas úteis para se quantificar o limiar de anaerobiose ventilatório durante o exercício dinâmico; 6- o janelamento dos dados, durante a aplicação da rampa de potência em esforço, se mostrou de fundamental importância para permitir o uso adequado dos modelos matemáticos bissegmentados e do método automático, visando à quantificação do limiar de anaerobiose ventilatório.

SUMMARY

Crescêncio, J.C. *Quantification of anaerobic threshold during dynamic exercise in chagasic cardiac patients using visual and computerized methods*. Ribeirão Preto. Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2007. 211 pg. Tese de Doutorado.

With the advance of digital computers it was possible to develop high quality equipments and specific software for the acquisition, processing and storage of a great number of cardio respiratory variables. In this context, exercise physiology has shown a substantial progress, particularly with the use of ergospirometric systems that allow a simultaneous recording of respiratory and metabolic variables during dynamic exercise. The aim of the present study was to evaluate the usefulness of a special kind of mathematical models, the so called bisegmentar models, linear-linear (L-L) and linear-quadratic (L-Q), applied to the ventilatory variables during dynamic exercise for identification of the ventilatory anaerobic threshold (VAT) in chagasic patients. In this study 51 volunteers were included: 24 chagasic patients (mean $\pm$ age= 33.77 ± 7.86 years) and 27 healthy men (35.91 ± 9.84 years), paired for sex, age and aerobic capacity. The chagasic patients presented the undetermined and the cardiac form of the disease; in this last condition the patients did not show any increase of heart dimension on echocardiography. All subjects studied were submitted to two different types of exercise protocols, undertaken in cycle ergometer in seated position: 1- a continuous ramp type test; 2- a progressive step type test, interrupted in each exercise level for the return of variables to basal values. An electronic braked cycle ergometer (CORIVAL 400 – Quinton) was used in both cases. A computerized ergospirometric system (MedGraphics – CPX/D) was used to apply the exercise tests. This system allowed the recording and processing of all ventilatory variables for application of the mathematical models: oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), CO₂ production ($\dot{V}CO_2$), minute respiratory ventilation ($\dot{V}E$), respiratory equivalents ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$), power

(Watts), rotation speed, and others. The ramp was calculated considering sex, age, weight and aerobic capacity, evaluated on the basis of a questioner of physical activity. The VAT was measured by visual manner (mean values obtained from 3 different observers), and also by the automatic method supplied by the MedGraphics equipment (AuT), based on the $\dot{V}CO_2$ - $\dot{V}O_2$ inclination changes of the straight lines, and the ones obtained by the bisegmentar methods adjusted to the response of $\dot{V}O_2$ related to time (L-L $\dot{V}CO_2$, L-Q $\dot{V}CO_2$) and of $\dot{V}CO_2$ in relation to $\dot{V}O_2$ (L-L $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$, L-Q $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). The bisegmentar models were based on the measure of the square sum of residual values related to fitting of two functions, linear-linear and linear-quadratic applying the least square method. After a qualitative and quantitative analysis of data, it was possible to reach to the following conclusions: 1- all four bisegmentar models applied to ramp type tests could be used in 64% of cases (16 chagasics an 17 healthy), and the calculated VAT values were not statistically different from the ones obtained by VM and AuT methods – also, the VAT values were not different comparing the two groups; 2- the AuT method could be used in all volunteers studied, including the chagasic (n=24) and the control (n=27) groups; 3- the intercepts and inclination coefficients that relate power and $\dot{V}O_2$ of VAT values obtained by all 6 methods were not statistically significant in both groups studied; 4- the inclination changes of linear fitting obtained from step tests were coincident with the VAT values calculated from ramp tests in a small percentage of cases, what makes this method questionable, at least in protocols with 6 minute duration; 4- all bisegmentar models and AuT method using the ramp protocols have shown an adequate tool to quantify the VAT; 6- the use of appropriate windows to analyze the data during ramp exercise protocols is of uppermost importance to achieve a good performance of the mathematical models and the automatic method for quantifying the VAT.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é uma parasitose causada por um protozoário flagelado, o *Trypanosoma cruzi*, transmitida ao homem pela picada de insetos hemípteros da subfamília *Triatominae*. Descoberta em 1909 por Carlos Chagas, no sertão brasileiro (CHAGAS, 1909), essa endemia teve os fundamentos essenciais para o seu controle iniciados muitas décadas mais tarde. Sua prevalência no continente americano é estimada em 16 milhões de casos, com aproximadamente 90 milhões de pessoas sob risco de serem infectadas (WHO, 1991).

A infecção humana pela doença estende-se desde o sul dos EUA até a Argentina, atingindo vários países do continente americano, causando grave impacto social e econômico nessas regiões. Estima-se que de 16 a 18 milhões de pessoas estejam infectadas e que aproximadamente 120 milhões de pessoas vivam em áreas de risco na América Latina (WHO, 2002). O interesse por essa doença é grande em razão de sua alta morbidade e mortalidade, representada por um elevado número de óbitos ao ano, aproximadamente 5.500 casos, em relação a outras doenças emergentes (SILVEIRA et al., 2000).

O mais importante mecanismo de transmissão do *Trypanosoma cruzi* para o homem é vetorial, através das fezes de triatomíneos infectados (BARRETO, 1979). Outras formas de transmissão conhecidas são a transfusional (FREITAS et al., 1952; WENDEL, 1992; DIAS, 1993), a congênita (CHOCAIR et al., 1981), por transplante de órgãos (DIAS, 1979;

CHOCAIR et al., 1981) e a transmissão pelo aleitamento (MAZZA et al., 1936).

A doença é caracterizada clinicamente por três fases: aguda, indeterminada e crônica. O coração é um dos órgãos agredidos com maior frequência e gravidade. Importante, também, é o envolvimento do aparelho digestório e do sistema nervoso autônomo (CHAGAS, 1909; KÖBERLE, 1968; PRATA, 1994; ROSSI, 1995). Na fase aguda, o grau de acometimento do coração varia de assintomático ou oligossintomático a grave, podendo ser fatal em alguns casos (3 a 5% aproximadamente). Na fase crônica, nos estágios iniciais, o paciente pode ser assintomático ou apresentar sintomas relacionados a distúrbios do ritmo cardíaco ou ainda manifestar sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (MARIN-NETO et al., 1998). Além disso, são descritos fenômenos tromboembólicos e episódios de morte súbita, sendo esta última um risco constante em qualquer estágio da doença. Na fase crônica, a cardiopatia é polimorfa, com graus variáveis de hipertrofia e dilatação, com ou sem presença de aneurisma apical (KÖBERLE, 1968; LOPES E CHAPADEIRO, 1995).

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido aventados para explicar a evolução lenta e insidiosa da agressão do coração, da fase aguda, geralmente assintomática, à fase crônica, quando se manifestam os sinais e sintomas da doença cardíaca. Dentre eles, merecem destaques os que atribuem lesão dos miócitos a parasitas, anticorpos (teoria auto-imune), isquemia (teoria micro-angiopática) e denervação vagal (KÖBERLE et al., 1968; ANDRADE et al., 1994).

Quanto à denervação autonômica, deve ser lembrado que o próprio Carlos Chagas documentou, em seus estudos iniciais, esta alteração na referida doença (CHAGAS, 1909). Coube a KÖBERLE et al. (1968), posteriormente, usando técnicas de contagem neuronal, evidenciar, de forma incontestável, a diminuição do número de neurônios em cortes histológicos, obtidos em cardiopatas chagásicos necropsiados (KÖBERLE, 1963; AMORIM, 1982; OLSEN, 1982; OLIVEIRA, 1985).

Paralelamente, em correspondência com as lesões anatômicas do sistema nervoso autônomo, foram demonstradas, através de vários estudos, por métodos diversos, anormalidades funcionais do controle autonômico cardíaco (AMORIM, 1968; MANÇO et al., 1969; GALLO Jr et al., 1975 e 1987; MARIN-NETO et al., 1975). Nesses estudos foram documentados, precocemente, grave denervação parassimpática e, menos intensamente, o acometimento do simpático. Essas alterações indicam que muitos pacientes chagásicos são privados da ação inibitória exercida pelo tônus parassimpático sobre o nódulo sinusal, prejudicando os mecanismos regulatórios rápidos, importantes para a modulação de determinados reflexos, como aqueles desencadeados por elevação transitória da pressão arterial sistêmica.

A intensidade e a frequência com que se encontram as lesões do sistema nervoso autônomo (SNA), não observadas em graus comparáveis em cardiopatias de diferentes etiologias (AMORIM et al., 1982), levantam a suspeita de sua participação na gênese da lesão miocárdica e do tecido especial de formação e condução do estímulo elétrico, ainda que os

mecanismos não tenham sido devidamente esclarecidos e continue controverso seu papel fisiopatológico no desencadeamento da cardiopatia crônica.

1.2. O EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO

As respostas cardiovasculares e metabólicas induzidas pelo exercício, no homem dependem de um grande número de fatores: de natureza externa, interna ou relacionados ao próprio esforço (Figura 1). Entretanto, as condições de padronização desses fatores, na maioria dos estudos disponíveis na literatura, não são semelhantes. Encontramos então, discrepâncias quantitativas, e até qualitativas, quando procuramos comparar, em diferentes estudos, as respostas cardiovasculares, mesmo em indivíduos sadios (GALLO et al., 1995).

Figura 1. Principais fatores que modificam o tipo e a magnitude das respostas dos sistemas fisiológicos ao exercício físico no homem.

1.2.1. LIMIAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO

Devido ao fato de, nas áreas de conhecimento médica e paramédica, o exercício dinâmico ser usado como teste de reserva funcional do sistema cardiorrespiratório e, também, quando usado na condição de estímulo repetitivo (treinamento aeróbio), como procedimento profilático e terapêutico em doenças que acometem o referido sistema, ele tem sido o principal tipo de esforço estudado no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP.

O exercício físico dinâmico (EFD), apesar de ser uma das condições fisiológicas mais corriqueiras da vida diária, é capaz de impor grandes

sobrecargas aos sistemas biológicos, particularmente àquelas extensivas ao sistema cardiorrespiratório (ROWELL, 1986; GALLO JR. et al., 1996).

Há vários anos, o nosso laboratório vem se dedicando ao estudo do controle autonômico da frequência cardíaca durante o EFD, em indivíduos sadios (MACIEL et al., 1986; GALLO JR. et al., 1988; CHACON-MIKAHIL et al., 1998) e em pacientes com vários tipos de patologias que acometem o sistema cardiovascular, como a Doença de Chagas (GALLO JR. et al., 1975; GALLO JR. et al., 1987).

Estes estudos permitiram detectar, utilizando-se protocolos padronizados de EFD (testes descontínuos, com potências aplicadas progressivamente crescentes, do tipo degrau descontínuo), anormalidades do controle autonômico sobre o nóculo sinusal. Assim, foi possível documentar nos pacientes chagásicos uma diminuição da taquicardia, nos primeiros 10-20 segundos do ED, que foi atribuída à lesão do eferente parassimpático que inerva o coração (GALLO JR. et al., 1987).

Entretanto, a quantificação adequada do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), que é um dos melhores parâmetros para se caracterizar a capacidade aeróbia do sistema cardiorrespiratório (GALLO JR. et al., 1995; WASSERMAN et al., 1999) não pôde ser obtida, uma vez que os analisadores de gases utilizados nestes estudos não permitiam a medida precisa do referido parâmetro. Esta limitação decorria, principalmente, devido ao fato de as variáveis ventilatórias somente serem calculadas como valores médios, a cada 30 segundos, bem como a inadequações relacionadas à metodologia de medida dos volumes expirados (com Rotâmetro).

Atualmente com o advento de sistemas de análise de gases respiratórios computadorizados, é possível captar, processar e armazenar as variáveis cardiorrespiratórias a cada ciclo respiratório e posteriormente converter esses conjuntos de dados em vários tipos de formato, como o sistema de médias móveis de 8 ciclos respiratórios, utilizado no presente estudo.

1.3. MODELOS MATEMÁTICOS

Os modelos matemáticos, expressos como equações, são sistemas abstratos que procuram representar, para fins de resolução de problemas teóricos ou práticos, um ou mais processos ou comportamentos dinâmicos de um sistema existente no mundo real, seja ele físico, químico, biológico, psicológico ou social (RIGGS, 1970; APTER, 1974; OSTRANDER, 1974).

Na área de fisiologia do exercício, os modelos matemáticos têm sido usados no estudo do comportamento dinâmico de vários sistemas, incluindo o cardiorrespiratório, que se interagem de modo abrangente e complexo durante esta condição funcional (WIGERTZ, 1971; LINNARSSON, 1974; LAMARRA, 1990).

O Laboratório de Fisiologia do Exercício, da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP, há muitos anos vêm, dentro de uma perspectiva multi e interdisciplinar, atuando juntamente com pesquisadores de várias áreas de ciências exatas, no sentido de aplicar modelos matemáticos no estudo da resposta de variáveis cardiorrespiratórias em exercício físico dinâmico, particularmente, com ênfase à frequência cardíaca (MARTINS et al., 1987;

SILVA et al, 1988; SOLER et al., 1989; MARÃES et al., 2000; SILVA et al., 2001). O enfoque nesta última variável justifica-se com base nas seguintes considerações: 1- por ser a variável cardiovascular que pode ser medida com o menor erro metodológico (menor que 1%); 2- pelo fato de sua mensuração ser habitualmente obtida com métodos não invasivos e equipamentos de baixo custo financeiro; 3- em razão de os padrões de resposta desta variável, em algumas condições fisiológicas, como o exercício dinâmico, serem, qualitativamente, semelhantes ao do consumo de O_2 e do débito cardíaco; variáveis estas globais, que refletem a dinâmica da resposta dos sistemas de transporte de gases e nutrientes do organismo como um todo (MIYAMOTO et al., 1982).

No que diz respeito ao LAV, o nosso Laboratório já tem utilizado vários modelos matemáticos, com o objetivo de melhor quantificar a sua medida, através da implementação de vários algoritmos que possibilitam o uso de critérios mais confiáveis e objetivos da mudança de estado fisiológico, que caracteriza o limiar de anaerobiose como parâmetro da capacidade de transporte de O_2 em níveis submáximos de exercício dinâmico. Dentro deste contexto, os modelos bissegmentados foram objeto de especial atenção pelos pesquisadores ligados ao nosso Laboratório (SOLER A e B 1988; SOLER et al., 1989) e a outros grupos (ORR et al., 1982; GREEN et al., 1983), e se mostraram promissores, em estudos anteriormente conduzidos, no sentido de detectarem mudança de inclinação na curva da ventilação pulmonar na região correspondente ao LA.

Entretanto, na época em que estes estudos foram realizados, os equipamentos disponíveis para a análise das variáveis ventilatórias impossibilitavam o registro simultâneo de várias variáveis, como a $\dot{V}E$, a $\dot{V}CO_2$ e o $\dot{V}O_2$, e sobretudo, na condição de respiração à respiração.

Com os avanços tecnológicos hoje alcançados, dispomos em nosso Laboratório de um sistema ergoespirométrico computadorizado (MedGraphics CPX/D), o qual possibilita o registro simultâneo de todas as variáveis cardiorrespiratórias necessárias para se caracterizar a resposta dinâmica das variáveis ventilatórias e metabólicas em esforço físico.

De um lado, a existência desses recursos, e por outro, a constatação de que o nosso equipamento utiliza um algoritmo não especificado, que freqüentemente subestima os valores reais do LAV, determinado a partir de mudanças do comportamento da produção de CO_2 em relação ao consumo de oxigênio, foram fatores determinantes que nos estimularam a prosseguir com estudos visando a busca de melhores modelos matemáticos para se calcular o limiar de anaerobiose ventilatório. Este objetivo também se faz necessário, no sentido de que possamos validar, definitivamente, o método do limiar de anaerobiose, obtido pela mudança do padrão de resposta da freqüência cardíaca, usando-se como método de referência o LAV, uma vez que este último já se consolidou como parâmetro de medida da capacidade aeróbia na prática médica, fisioterápica e desportiva (WASSERMAN et al., 1999).

No contexto das considerações, de natureza teórica e prática, acima descritas, é que se insere o presente estudo. Ele propõe reavaliar as aplicações dos modelos bissegmentados linear-linear e linear-quadrático e do modelo semiparamétrico no estudo da quantificação do limiar de anaerobiose ventilatório.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente projeto foram: 1- avaliar a capacidade aeróbia (LAV) em pacientes chagásicos e indivíduos saudáveis do sexo masculino, durante teste ergoespirométrico, em cicloergômetro, segundo um protocolo de esforço contínuo do tipo rampa, comparando-se métodos visuais, baseados na mudança de resposta das variáveis ventilatórias em relação ao tempo e ao consumo de O_2 , com métodos obtidos, usando-se diferentes algoritmos computacionais, baseados em modelos matemáticos bissegmentados do tipo linear-linear e linear-quadrático; 2- analisar, utilizando modelos matemáticos semiparamétricos, o comportamento das variáveis ventilatórias e da FC durante o protocolo descontínuo, comparando os valores de inclinações das várias retas obtidas pela análise do referido modelo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

3.1 INDIVÍDUOS ESTUDADOS

Foram estudados 27 indivíduos saudáveis, do sexo masculino, com idades entre 21 e 55 anos (média de $33,77 \pm 7,86$ anos) e 24 pacientes chagásicos, do sexo masculino, com idades entre 22 e 54 anos (média de $35,91 \pm 9,84$ anos), ambos os grupos continham voluntários com hábitos de vida sedentários e ativos. Os dados pessoais, as características antropométricas e os hábitos de vida de cada voluntário foram obtidos por meio de entrevista prévia com preenchimento de uma ficha de avaliação individual (Anexo I). As Tabelas 1 e 2 mostram as características antropométricas dos grupos saudável e chagásico estudados no presente projeto.

Tabela 1- Características antropométricas dos voluntários saudáveis estudados (n = 27).

Voluntário	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (Kg)	Sup. Corp. (M²)
AER	55	178	78.90	1.97
AJB	30	185	121.80	2.43
AVS	27	177	73.00	1.9
DF	30	160	57.00	1.59
ECR	30	170	59.20	1.69
EB	32	176	77.80	1.94
FMN	21	190	87.00	2.15
JAA	26	170	66.30	1.77
JBAD	41	178	100.60	2.18
JCZ	36	180	79.30	1.99
JLS	47	175	88.60	2.04
JJM	32	174	80.40	1.95
JorLS	49	172	75.00	1.88
JAM	28	183	81.00	2.03
JCC	32	178	90.00	2.08
LCSC	42	168	60.00	1.68
LFCW	32	194	92.70	2.24
LFN	27	173	65.70	1.78
MM	35	172	80.00	1.93
MF	30	174	67.50	1.81
PC	39	170	77.50	1.89
RTA	32	186	85.70	2.11
RTB	24	170	67.10	1.78
RMS	31	176	101.20	2.17
RBFV	39	198	100.00	2.35
SAG	37	183	91.00	2.13
WJBS	28	184	68.00	1.89
Média	33,77	177,55	80,45	1,97
SD	7,86	8,37	15,01	0,20

Tabela 2- Características antropométricas dos voluntários chagásicos estudados (n = 24).

Voluntário	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (Kg)	Sup. Corp. (M²)
AAP	22	178	67	1,84
ACM	25	176	75,7	1,92
AFB	35	164	63,3	1,69
AVMR	34	173	63,2	1,75
CRPS	33	158	62,8	1,64
DJRS	40	175	62	1,76
EGP	49	166	60	1,67
FGS	51	168	65	1,74
GGF	26	172	63,4	1,75
GLC	27	163	62,6	1,67
HBS	54	166	58,6	1,65
JAAP	23	163	64	1,69
JBP	30	172	77	1,90
JCG	38	164	80,9	1,88
JMSS	33	177	70,5	1,87
JRS	37	167	61,8	1,69
LUC	50	165	72	1,79
MBS	51	176	75,7	1,92
MPT	48	167	79,9	1,89
NBJ	36	173	79	1,93
NCS	31	159	54,2	1,55
OLS	24	172	68	1,80
PFC	31	171	73	1,85
VMD	34	161	57,7	1,60
Média	35,92	168,58	67,39	1,77
SD	9,84	5,85	7,63	0,11

O grupo chagásico foi selecionado por meio de entrevista com doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, HCFMRP-USP, com sorologia positiva para Doença de Chagas, detectada nos exames sorológicos realizados nas amostras coletadas destes doadores. A entrevista de dava nas próprias dependências do Hemocentro, em uma sala de consulta, quando da vinda destes voluntários para checarem os exames de contra-prova para doença de Chagas.

Os voluntários chagásicos ingressantes no projeto passavam por uma avaliação médica, realizada por um cardiologista, onde era feita uma anamnese detalhada e solicitados exames para se avaliar o grau de acometimento da doença em cada voluntário, bem como para afastar a possibilidade da realização dos testes funcionais por pacientes com graus mais avançados da doença, onde há acometimento de vários sistemas. Os pacientes que já possuíam acometimento de sistemas que impediam a participação no estudo foram encaminhados ao Ambulatório de Cardiologia Geral, HCFMRP-USP, para seguimento e eventuais intervenções que se fizessem necessárias. Os exames solicitados foram: eletrocardiograma de repouso, Rx de tórax, Doppler-ecocardiograma, hemograma, urina rotina, bioquímica e outros exames que o médico julgasse necessários no ato da avaliação. Todos os exames foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, sem que o voluntário tivesse custo algum com qualquer exame ou procedimento que por ventura fosse necessário ser realizado. Os voluntários do grupo saudável foram submetidos a anamnese e exame físico, realizados também por um

cardiologista, para se descartar a existência de qualquer doença ou problema ortopédico que viesse a contra-indicar sua participação no estudo. Todos eles também realizaram eletrocardiograma de repouso para afastar qualquer risco de alguma doença cardíaca assintomática.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Processo HCRP-nº: 1612/2003 (Anexo II). Todos os voluntários incluídos no estudo foram previamente informados a respeito das avaliações, testes e procedimentos experimentais a serem realizados, assim como dos riscos e benefícios existentes, após o qual leram e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Informação (Anexo III). Todos os voluntários conheceram previamente o laboratório onde seriam conduzidos os testes, afim de que se familiarizassem com os procedimentos e equipamentos que seriam utilizados nos protocolos experimentais.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E INSTRUMENTAL UTILIZADO

Os procedimentos experimentais foram conduzidos no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia, HCFMRP – USP, sempre no período da tarde e consistiu na realização de avaliação autonômica e

testes de esforço físico dinâmico (TEFD), utilizando-se protocolos de esforço dos tipos rampa e degraus descontínuos.

O laboratório era previamente preparado, de modo a permitir que a temperatura ambiente fosse mantida ao redor de 22° Celsius e a umidade relativa estivesse na faixa de 45 a 60%. Neste período também eram realizadas a estabilização e calibração de todos os equipamentos utilizados na aquisição, processamento e armazenamento dos sinais biológicos colhidos durante os protocolos experimentais.

O voluntário era orientado a comparecer às sessões experimentais com um traje adequado à prática de atividade física, bem como com um calçado do tipo tênis e após ter ingerido uma refeição leve, no mínimo, duas horas antes do início de cada teste. O mesmo era orientado a não praticar, na véspera e no dia dos testes, atividades físicas intensas, como corridas, caminhadas longas, e também a não ingerir alimentos ou bebidas estimulantes que pudessem influenciar as variáveis cardiovasculares e respiratórias, como chocolate, café, chá e bebidas alcoólicas. A Figura 2 mostra uma fotografia do Laboratório de Fisiologia do Exercício, HCFMRP-USP, com os equipamentos utilizados no presente estudo, durante um teste de esforço físico.

Após sua chegada ao laboratório o voluntário era mantido em posição supina, quando então eram realizados os procedimentos necessários para a monitorização eletrocardiográfica do mesmo, como tricotomia da pele na região do tórax onde seriam colocados os eletrodos descartáveis com gel condutor.

Depois de monitorizado e feita a verificação dos sinais biológicos a serem adquiridos, o voluntário permanecia na posição supina em repouso por um período de 15 minutos, com o propósito de se obter uma melhor adaptação ao ambiente laboratorial. Procurava-se manter o máximo de silêncio e o mínimo trânsito de pessoas na sala, para se evitar qualquer tipo de perturbação ao voluntário.

A pressão arterial sistêmica foi sempre medida no braço direito em repouso, nas posições supina e sentada e ao final do esforço físico (posição sentada), utilizando-se o método auscultatório, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio.

A monitorização eletrocardiográfica foi realizada usando-se e derivação MC5 modificada, posicionando-se 5 eletrodos: *RA*, no manúbrio esternal; *LA*, próximo à clavícula esquerda; *C*, próximo à clavícula direita; *LL*, no quinto espaço intercostal esquerdo e *RL*, no hemitórax direito. O sinal eletrocardiográfico foi obtido por meio um polígrafo *Hewlett-Packard*, modelo HP7754 com um pré-amplificador bioelétrico universal modelo 8111A. O sinal captado era enviado a três outros sistemas para condicionamento e armazenamento por meio de uma caixa de distribuição de sinais: 1- microcomputador (Pentium III) com sistema de conversão analógico-digital (*DI-400, DataQ Instruments*), com *software* WinDaq, para aquisição dos sinais do eletrocardiograma e frequência cardíaca instantânea (Figura 3); 2- microcomputador (Pentium II) com sistema de conversão analógico-digital (*National Instruments*), com *software* específico (STEF) para aquisição e armazenamento da FC e dos intervalos R-R do sinal

eletrocardiográfico (SILVA et al., 1994) (Figura 4); 3- ergoespirômetro CPX/D MedGraphics, utilizando-se *software* BreezeEX, para aquisição e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias (Figura 5).

Figura 2. Ilustração do procedimento experimental de um teste de esforço no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP, e dos equipamentos utilizados nos testes de esforço físico dinâmico: polígrafo, microcomputadores, sistema de análise ergoespirométrica e cicloergômetro de frenagem eletromagnética.

Figura 3. Gráfico do que é apresentado na tela de um computador, durante uma sessão experimental, que utiliza o *software* WinDaq. De cima para baixo estão gravados os sinais de ECG e da frequência cardíaca instantânea (cardiotacômetro), pressão arterial (Finapres), respiração e pressão oral.

Figura 4. Gráfico do que é apresentado na tela de um computador, que utiliza o *software* STEF, durante a aquisição do ECG e da FC, batimento a batimento, em um teste de esforço físico.

Figura 5. Gráfico do que é apresentado na tela do sistema de análise ergoespirométrica CPX/D durante a execução de um teste de esforço físico. Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de respiração à respiração. As barras verticais pretas correspondem ao início e fim do período do esforço físico, a barra vertical verde ao ponto correspondente ao limiar de anaerobiose ventilatório e a barra vertical vermelha corresponde ao maior valor de $\dot{V}O_2$ obtido durante o teste.

3.3.1 REPOUSO NA POSIÇÃO SUPINA

Todos os voluntários participantes do estudo, após a monitorização, permaneceram em repouso, na posição supina, por 15 minutos, para que pudessem se adaptar melhor ao ambiente laboratorial.

Findo esse período, iniciava-se a coleta das variáveis por 15 minutos na condição de repouso, para posterior análise.

3.3.2 MANOBRA DE VALSALVA

A manobra de Valsalva é considerada um importante teste para verificação da integridade do sistema nervoso autônomo que inerva o coração, sendo portanto, importante para se detectar a presença e o grau de disautonomia, causada pela doença de Chagas. A manobra consistiu em realizar uma expiração forçada com a glote aberta, em um sistema fechado acoplado a um manômetro aneróide, até que se atinja uma pressão previamente estabelecida, provocando um aumento da pressão intratorácica, com conseqüente compressão dos vasos, diminuição do retorno venoso para o átrio direito e provocando variações reflexas da FC, por mediação do sistema nervoso parassimpático (GELBER et al., 1997; LOOGA, 2005).

A manobra foi realizada com o voluntário na posição supina, conforme padronização usada em nosso Laboratório e consistia na expiração forçada com a glote aberta durante 20 segundos, mantendo-se a pressão oral, visualizada no manômetro pelo próprio voluntário, em valor constante de 40 mmHg (GELBER et al., 1997). A monitorização da pressão oral foi

realizada por um transdutor de pressão (*Spectramed, Stathan*) conectado ao sistema fechado no qual o voluntário realizava a expiração forçada. Esse sinal era enviado ao sistema de conversão analógico-digital, e apresentado em tempo real, juntamente com as outras variáveis obtidas, onde o pesquisador podia, ao final da manobra avaliar a eficácia da mesma. O próprio sistema analógico-digital, por meio do *software* WinDaq, realizava o armazenamento dos dados obtidos durante cada manobra realizada.

Durante a manobra de Valsalva ocorrem quatro fases: Fase I - início da manobra, ocorre um aumento da pressão intratorácica que é transmitida às cavidades cardíacas e segmentos intratorácicos dos grandes vasos, provocando elevação transitória da PA e concomitantemente queda discreta na FC; Fase II - com a manutenção da pressão intratorácica elevada, ocorre um progressivo impedimento ao retorno venoso com diminuição da pressão de enchimento ventricular direito e esquerdo e conseqüente queda da PA, e reflexamente ocorre uma elevação da FC e vasoconstrição periférica, que em conjunto, são responsáveis pela pequena elevação da PA ainda no final desta fase; Fase III - após a liberação do esforço expiratório, ocorre um seqüestro de sangue pelo leito vascular pulmonar, o qual é expandido pela súbita queda da pressão intratorácica, efeito que diminui o enchimento ventricular esquerdo provocando queda da PA e continuamente elevação da FC; Fase IV - poucos segundos após o grande aumento do fluxo de retorno venoso para o ventrículo direito, este é transmitido ao ventrículo esquerdo, que ao ejetar um maior volume sistólico, ainda em vigência de um tônus

arteriolar aumentado, provoca uma súbita elevação da PA a valores superiores aos de repouso e uma bradicardia reflexa (LOOGA, 2005).

Para determinar se a manobra foi eficiente observamos o comportamento da FC e da PA (Finapres), o rubor facial, a turgência jugular e a diminuição do pulso radial.

3.3.3 REPOUSO NA POSIÇÃO SENTADA

Depois de realizar a manobra de Valsalva, na posição supina, os voluntários foram colocados sentados em uma cadeira, com encosto, para a coleta das variáveis cardiorrespiratórias durante 8 minutos de repouso sentado. Nesta fase do experimento, o voluntário permaneceu apenas com a monitorização eletrocardiográfica.

3.4 PROTOCOLOS DE ESFORÇO FÍSICO DINÂMICO

Todos os voluntários estudados foram submetidos a dois protocolos de esforço. Um protocolo contínuo do tipo rampa e um protocolo descontínuo, do tipo degraus descontínuos, realizados em dias diferentes e com um intervalo mínimo de um dia e máximo de uma semana entre eles.

3.4.1 PROTOCOLO DE ESFORÇO CONTÍNUO

Este protocolo consistiu da realização de exercício dinâmico na posição sentada, em cicloergômetro, com incremento de potência do tipo rampa, como exemplificado na Figura 6.

Figura 6. Representação esquemática do Protocolo Contínuo, mostrando um teste de esforço físico do tipo rampa, onde o voluntário permanecia um minuto em repouso (Repouso), a seguir, iniciava o período de aquecimento (Carga Livre) e em seguida o exercício progressivo (Rampa) até a intensidade final, quando passava a pedalar numa menor potência e velocidade por mais alguns minutos (Recuperação).

O voluntário iniciava o esforço após comando verbal e não recebia qualquer informação a respeito do instante em que se iniciava a elevação da potência em rampa.

Neste protocolo, o cicloergômetro era comandado pelo sistema CPX/D e o voluntário pedalava, com uma velocidade constante ao redor de 60 rotações por minuto (rpm), durante um período de aquecimento que de 4 minutos, em carga livre (aproximadamente 3 a 4 Watts), e em seguida era aplicado automaticamente, um incremento de potência progressivo, pré-estabelecido, do tipo rampa. A rampa de potência aplicada variou de 15 a 35 W/min e era calculada individualmente, baseando-se em dados antropométricos, segundo fórmula recomendada por Wasserman et al. (1999), acrescida de um fator de correção de 5 Watts para mais ou para menos, na dependência dos hábitos de vida (grau de atividade física) de cada indivíduo. A fórmula usada para o cálculo do incremento de potência descrita por Wasserman foi a seguinte:

$$\dot{V}O_{2unloaded} \text{ in ml/min} = 150 + (6 \times \text{weight, Kg})$$

$$\text{Peak } \dot{V}O_{2in} \text{ ml/min} = (\text{height, cm} - \text{age, years}) \times 20$$

$$\text{Work Rate (Watts) increment/min} = (\text{peak } \dot{V}O_{2, ml/min} - \dot{V}O_{2unloaded, ml/min}) / 100$$

Onde: $\dot{V}O_{2unloaded} \text{ in ml/min}$ é o consumo de O_2 estimado no período de carga livre; $\text{Peak } \dot{V}O_{2in} \text{ ml/min}$ é o consumo estimado de O_2 no pico do

esforço; e *Work Rate* é o valor da rampa de potência a ser aplicada em Watts por minuto.

Na presente série de experimentos, o teste de esforço foi sempre interrompido por exaustão física e não por outras ocorrências incluídas nos critérios de interrupção, usados em nosso Laboratório, ou seja: surgimento de arritmias cardíacas freqüentes ou graves, sinais de isquemia miocárdica no ECG ou sintomas limitantes (síncope, tontura, náuseas, etc...).

Ressalte-se, que após ser atingida a potência de esforço pico, esta era diminuída e os voluntários continuavam a pedalar em uma baixa potência (ao redor de 5 Watts), por mais alguns minutos, quando então o teste era finalizado. Este período de desaquecimento evitou a ocorrência de sintomas, como tontura e síncope, que podem surgir quando o esforço executado, em altas potências, é subitamente interrompido na posição vertical ou sentada.

Imediatamente após o término do teste, os voluntários eram argüídos quanto ao grau de percepção da intensidade do esforço realizado, no ponto de exaustão física, utilizando-se escala de percepção de esforço (CR 10) idealizada por Borg. Esta consistia de valores numéricos de 0 a 10, acompanhados de adjetivos, que iniciavam com AUSÊNCIA DE SINTOMAS = 0 e terminavam com MÁXIMO = 10 (Borg, 1998). A escala, bem como as orientações, sobre sua utilização no teste de esforço eram apresentadas aos voluntários quando estes compareciam ao laboratório para a familiarização com os equipamentos utilizados. Nesta ocasião eles realizavam um breve teste de esforço, quando também eram argüídos sobre a intensidade do esforço realizado. Nos testes funcionais, o valor médio indicado pelos

voluntários na referida escala foi 5 (PESADO). Após o término do esforço, a qualidade do teste era avaliada visualmente pelo pesquisador, nas várias apresentações gráficas disponíveis no monitor do sistema MedGraphics. Particular ênfase foi dada à manutenção da regularidade da velocidade de pedalagem e do aumento de potência em exercício, bem como à ocorrência ou não de artefatos nas variáveis ventilatórias e metabólicas, que inviabilizassem a medida do LAV. Caso o teste fosse considerado insatisfatório, com base nos critérios acima mencionados, um segundo teste de esforço era agendado para o voluntário, com um intervalo entre 7 a 15 dias. Este procedimento ocorreu em cerca de 25% dos casos estudados.

3.4.2 PROTOCOLO DE ESFORÇO DESCONTÍNUO

O protocolo descontínuo foi sempre realizado após o protocolo contínuo e também consistiu na execução de TEFD, na posição sentada, usando-se os mesmos equipamentos e coletando-se as mesmas variáveis do protocolo contínuo. Neste protocolo foram aplicadas potências progressivamente crescentes do tipo degrau descontínuo, com duração de 6 minutos, obedecendo à seguinte sequência: 1- 25 Watts; 2- 20% abaixo do LAV; 3- 10% abaixo do LAV; 4- a potência correspondente ao LAV, obtido no protocolo contínuo; 10% acima do LAV e 50% acima do LAV. Um intervalo de repouso de aproximadamente 5 minutos era realizado entre as potências aplicadas, para permitir o retorno das variáveis às condições

basais. A Figura 7 ilustra esquematicamente o protocolo descontínuo usado no presente estudo.

Figura 7. Ilustração esquemática do protocolo de esforço em degraus descontínuos.

Este protocolo teve como objetivo quantificar a perda da estabilidade da resposta de frequência cardíaca que caracteriza o início da estimulação simpática sobre o nódulo sinusal (MACIEL et al., 1986; GALLO JR et al., 1995; CHACON-MIKAHIL et al., 1998), bem como a do $\dot{V}CO_2$ (WASSERMAN et al., 1999), que ocorre imediatamente acima do ponto correspondente ao limiar de anaerobiose ventilatório.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS

Os dados de frequência cardíaca em repouso, nas posições supina e sentada foram submetidos a uma inspeção visual da distribuição dos IRR (ms) para a seleção dos trechos de maior estabilidade e estacionariedade desta variável.

3.5.1 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FC NO DOMÍNIO DO TEMPO

Nos períodos selecionados foram calculadas as médias de FC e IRR (ms), valores máximos e mínimos, além dos índices no domínio do tempo para os IRR, ou seja: RMSM e RMSSD (Equações 1 e 2). A variabilidade total da FC foi avaliada por meio do cálculo do índice RMSM, o qual corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio dividido pelo número de IRR em um período, traduzindo a interação entre os sistemas simpático e parassimpático. Outro índice calculado foi o RMSSD, que corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os IRR sucessivos no registro, divididos pelo número de IRR em um tempo determinado menos um.

$$RMSM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}{N}} \quad (\text{Equação 1})$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_i - RR_{i+1})^2}{N-1}} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde:

RR = intervalos RR e

N = número de intervalos RR na série de dados selecionados

Esses índices foram obtidos pela aplicação de um modelo matemático aos dados da série escolhida, implementado por meio de uma rotina desenvolvida pelo Prof. Dr. Luis Eduardo Barreto Martins, da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, em cooperação com o Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP, especialmente para esse fim, utilizando-se a plataforma de programação *Matlab Version 6.1.0.450 Release 12.1, The MathWorks, Inc. 1984-2001*.

3.5.2 ANÁLISE DA MANOBRA DE VALSALVA

Na Manobra de Valsalva (MV) foram calculados o Índice de Valsalva (IV) (Equação 3) através da FC pico atingida durante a manobra, dividida pelo valor mínimo de FC atingida durante o primeiro minuto após a MV (GELBER, et al., 1997). O cálculo do IV através da FC pode ser utilizado como um teste não-invasivo da função autonômica cardíaca, servindo para

acompanhar a evolução de pacientes com risco de desenvolver neuropatias autonômicas.

Calculou-se também o Delta de Valsalva (ΔV) (Equação 4), que consistia na subtração entre o valor da FC pico atingida durante a manobra e o valor mínimo de FC atingida durante o primeiro minuto após a MV (GELBER, et al., 1997).

$$IV = \frac{FC_{pico}(MV)}{FC_{mínima}(1^o \text{ min})} \quad (\text{Equação 3})$$

$$\Delta V = FC_{pico}(MV) - FC_{mínima}(1^o \text{ min}) \quad (\text{Equação 4})$$

A análise do ΔV e do IV foi realizada em 1 manobra escolhida dentre 4 manobras realizadas. O critério para a escolha da melhor manobra baseou-se na estabilidade do sinal, presença, ou não, de artefatos e efetividade da manobra, observada no sinal da pressão arterial medida pelo Finapres.

3.6 ANÁLISE DOS TESTES DE ESFORÇO FÍSICO DINÂMICO

Procedeu-se à comparação da medida do limiar de anaerobiose ventilatório, utilizando-se os seguintes métodos:

3.6.1 ANÁLISE DO PROTOCOLO DE ESFORÇO CONTÍNUO

3.6.1.1 CONVERSÃO DOS DADOS PARA MÉDIAS MÓVEIS

Todo o conjunto de dados coletado, de respiração à respiração, foi armazenado e processado utilizando-se um sistema de médias móveis de 8 ciclos respiratórios, o que permitiu uma análise mais fidedigna quanto ao ponto de perda de linearidade da curva de $\dot{V}CO_2$, sem no entanto descaracterizar ou alterar o padrão de resposta das variáveis analisadas. A conversão dos conjuntos de dados de respiração à respiração para o sistema de médias móveis foi feita usando-se um algoritmo disponível no próprio sistema ergoespirométrico CPX/D. Um exemplo dessa transformação, comparada ao mesmo conjunto de dados de respiração à respiração, é mostrado nas Figuras 8A e 8B.

Ressalte-se que, comparando as duas Figuras, ambas de um mesmo teste, há uma nítida diferença quanto à clareza do ponto de inflexão da curva da $\dot{V}CO_2$ no LAV quando os dados estão dispostos em médias móveis, o mesmo não ocorrendo com os dados exibidos de respiração à respiração.

Figura 8A. Representação gráfica mostrando, em médias móveis de 8 ciclos respiratórios, as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a potência aplicada (Watts) e a velocidade de pedalagem durante um teste de esforço. As linhas verticais pretas representam o início e final do exercício, respectivamente e a linha vertical verde marca o ponto do LAV determinado por um dos analisadores.

Figura 8B. Representação gráfica mostrando, de respiração à respiração, as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a potência aplicada (Watts) e a velocidade de pedalagem durante um teste de esforço. As linhas verticais pretas representam o início e final do exercício, respectivamente e a linha vertical verde marca o ponto do LAV determinado por um dos analisadores.

3.6.2 ANÁLISE PELO MÉTODO VISUAL

A análise do LAV pelo método visual foi realizada por três observadores independentes, atuantes no Laboratório de Fisiologia do Exercício, HCFMRP-USP, familiarizados com o uso do sistema ergoespirométrico utilizado no presente estudo.

Antes de proceder às análises, o grupo passou por um período de treinamento para a uniformização dos critérios e etapas a serem seguidas, de modo a garantir a adequada quantificação do LAV, conforme formulário rigorosamente planejado, para fins de análise visual gráfica qualitativa e quantitativa dos testes de esforço. No final deste treinamento o LAV pôde ser determinado com uma variação máxima inter-observadores de dois pontos, com os dados dispostos em médias móveis de 8 ciclos respiratórios. A etapa de análise visual dos dados foi conduzida somente com a presença de um analisador por vez. Esta análise era realizada off-line no próprio monitor do sistema CPX/D MedGraphics. O analisador responsável pelo procedimento seguia um roteiro escrito, que incluía as várias etapas e critérios a serem obedecidos para proceder à análise gráfica qualitativa e quantitativa, cuja principal finalidade era a de mensurar o LAV (Anexo III).

Na análise qualitativa, particular ênfase era dada à qualidade do teste de esforço, quanto à manutenção da velocidade de pedalagem em esforço e à ocorrência de artefatos que pudessem prejudicar a medida do LAV (esta etapa foi sempre conduzida em um determinado tipo de gráfico, como já exemplificado na Figura 8A).

A análise quantitativa, com base nos critérios descritos por WASSERMAN et al. (1999), era inicialmente realizada em um gráfico que plotava a resposta das variáveis $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e PET O_2 , em relação ao tempo de duração do esforço (Figura 9), onde o analisador

movia o cursor até o ponto de resposta da $\dot{V}CO_2$, onde esta variável se elevasse mais rapidamente do que o aumento do $\dot{V}O_2$ (perda de paralelismo entre estas duas variáveis).

Figura 9. Representação gráfica apresentada pelo sistema CPX/D aos analisadores para a determinação visual do LAV. Estão representadas as seguintes variáveis, em função do tempo (min.): $\dot{V}O_2$ (l/min), $\dot{V}CO_2$ (l/min), $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e PET O_2 (mmHg). A linha vertical (*Manually-determined AT*) indica o LAV determinado pelo analisador e a caixa de texto (AT) fornece valores correspondentes de várias variáveis neste instante. As variáveis ventilatórias estão expressas como valores em médias móveis a cada 8 ciclos respiratórios.

A seqüência de procedimentos acima descrita foi efetuada para uma condição em que cada ponto das variáveis estudadas na escala do tempo, em ordem seqüencial, correspondia a um valor de médias móveis de 8 respirações (médias móveis se deslocando de ciclo a ciclo respiratório).

3.6.3 ANÁLISE PELO MÉTODO AUTOMÁTICO DO SISTEMA CPX/D MEDGRAPHICS

O referido sistema tem incorporado um algoritmo não especificado que ajusta, durante o esforço, os valores de $\dot{V}CO_2$ correspondentes a duas retas que se cruzam em um valor intermediário de $\dot{V}O_2$, que é assumido como o valor do LAV (Figura 10). A justificativa para se aplicar este algoritmo se baseia em estudo de BEAVER et al. (1986) que concluiu que o cruzamento das retas de $\dot{V}CO_2$ vs. $\dot{V}O_2$ abaixo e acima de um valor de RER de 1 corresponde ao LAV.

Apesar de o algoritmo não ter seu código aberto aos usuários, a comparação entre os traçados das duas retas, em um grande número de voluntários estudados, incluindo os do presente trabalho, sugere que o referido algoritmo use um modelo de ajuste em que ele trace duas retas, pelo método dos mínimos quadrados, a partir da divisão do conjunto de dados em dois subconjuntos: um com valores iguais ou inferiores ao quociente de trocas respiratórias de 1,00 (reta de menor inclinação) e outro acima de este valor (reta de maior inclinação).

Figura 10. Representação gráfica (*V-SLOPE*) apresentado pelo sistema CPX/D MedGraphics mostrando a identificação do LAV, calculado automaticamente, pelo algoritmo a ele incorporado, e que se utiliza do ajuste de duas retas ao conjunto de dados, calculados de respiração à respiração, da $\dot{V}CO_2$ em relação ao $\dot{V}O_2$. A linha vertical traçada na intersecção das duas retas ajustadas corresponde ao valor do LAV. Na caixa de texto ao lado estão expressos os valores numéricos de várias variáveis correspondentes ao ponto do LAV (AT).

3.6.4 MÉTODO DOS MODELOS BISSEGMENTADOS LINEAR-LINEAR E LINEAR-QUADRÁTICO APLICADOS ÀS RESPOSTAS DA $\dot{V}CO_2$

3.6.4.1 PROCESSO DE JANELAMENTO DAS VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS A SEREM ANALISADAS PELOS MODELOS MATEMÁTICOS

Para a determinação do LAV pelos modelos matemáticos propostos, após a conversão dos dados para médias móveis de 8 ciclos respiratórios, realizou-se um processo de seleção do trecho a ser analisado pelos modelos. Este processo foi realizado selecionando-se visualmente no conjunto total de dados uma “janela”, ou seja, um intervalo, que compreendia o início das respostas das variáveis ventilatórias após o início da aplicação da rampa de potência, até o ponto imediatamente anterior ao ponto de compensação respiratória ou, no casos onde o ponto de compensação respiratória não era identificável ou não foi atingido, o conjunto de dados era analisado até o final do esforço, e em todos os casos analisados, o LAV se encontrava dentro do trecho selecionado. A Figura 11 ilustra o processo de janelamento em um dos casos estudados.

Figura 11. Representação gráfica mostrando as variáveis ventilatórias $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ e a frequência cardíaca, bem como a janela selecionada para análise com os dados representados em médias móveis de 8 ciclos respiratórios. O intervalo central, não hachurado no gráfico, corresponde ao trecho selecionado para análise. As caixas de texto indicam, em minutos, a janela selecionada e o início e fim do esforço, respectivamente.

3.6.4.2 ANÁLISE DOS DADOS PELOS MODELOS BISSEGMENTADOS

Para a realização desta etapa, todos os valores das variáveis armazenadas no sistema CPX/D foram transferidas para um computador portátil (*notebook Toshiba, 1135 S*), necessário à gravação do conjunto de dados em um disco óptico (CD-R), para posterior análise. Estas variáveis foram: tempo, em minutos; potência, em Watts; velocidade do cicloergômetro, em rpm; $\dot{V}O_2$, em ml/min (STPD); $\dot{V}CO_2$, em ml/min (STPD); RER (adimensional); $\dot{V}E$, em l/min (BTPS), PET O_2 e PET CO_2 em mmHg (STPD); frequência cardíaca, em bpm e $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ (adimensional)

O método matemático escolhido foi baseado em pesquisas anteriores conduzidas em nosso Laboratório, em colaboração com o Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação (IMECC) da UNICAMP, que já apontavam para a potencialidade dos modelos bissegmentados na determinação do LAV (SOLER 1988 A e B; SOLER et al., 1989).

Os modelos foram aplicados na resposta da $\dot{V}CO_2$, convertidas em médias móveis de 8 ciclos respiratórios, no período que compreendia do início da elevação das respostas ventilatórias. Até o ponto de compensação respiratória ou o fim do esforço, quando o ponto de compensação respiratória não foi alcançado, com o intuito de obtermos o ponto ou a região correspondente ao LAV nesta variável.

A rotina do modelo bissegmentado foi escrita na linguagem computacional *S-PLUS 2000, Professional Release 3* (MathSoft, Inc. 1988-2000). Esta rotina realiza a subdivisão do conjunto de dados (pares de variáveis correlatas) em duas partes (subconjuntos). À primeira parte ajusta-se, pelo método dos mínimos quadrados, um modelo linear e à segunda parte dos dados ajusta-se tanto um modelo linear, quanto um quadrático.

A rotina inclui no algoritmo uma etapa inicial que verifica se as séries temporais a serem processadas contêm ao menos doze pontos – o mínimo necessário para que o algoritmo processe os dados até a etapa final – isto porque, quatro pontos iniciais e quatro pontos finais são necessários para que seja possível um ajuste quadrático (três parâmetros e um grau de liberdade adicional), além de quatro pontos, para que se possa visualizar uma representação gráfica na função critério. Estas considerações explicam porque os pontos iniciais e finais nos gráficos da função critério apresentam valores constantes; é através deste procedimento que a série temporal de saída da rotina contém o mesmo número de pontos que a série original.

Durante o intervalo entre o início e o final da elevação da potência (tipo rampa) em esforço, o número de pontos, para cada uma das variáveis ventilatórias em relação ao tempo ou do $\dot{V}CO_2$ em relação ao $\dot{V}O_2$ foi em média de 100 pontos; nestas condições foi possível obter gráficos da soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) dos modelos bissegmentados linear-

linear (M. L-L) e linear-quadrático (M. L-Q), com um número de pontos que variava de 60 a 166 pontos, dependendo do caso analisado.

A função critério utilizada é composta por duas parcelas referentes à soma dos quadrados dos resíduos dos dois modelos, a inicial que é sempre linear e a final que é linear ou quadrática.

A rotina incluiu a impressão de um conjunto de vários tipos de gráficos por exame, durante o exercício, entre o início e o final da rampa de potência aplicada, que foram: 1- resposta da $\dot{V}CO_2$ em relação ao tempo; 2- resposta da $\dot{V}CO_2$ em relação ao $\dot{V}O_2$; e 3- representação gráfica da SQRR em relação aos ajustes dos modelos bissegmentados para cada uma das funções linear-linear ou linear-quadrática, em cada um dos pares de variáveis acima especificadas (Figuras 12-17).

Foi neste último conjunto de dados que procedeu-se a análise gráfica qualitativa e quantitativa, referente ao comportamento da SQRR para os ajustes dos modelos propostos, ou seja, linear-linear e linear-quadrático.

Figura 12. Conjunto de dados analisado pelo modelo (produção de CO_2 em função do tempo em segundos, representado no eixo horizontal superior).

Figura 13. Análise do modelo linear-linear $\dot{V}\text{CO}_2$. O LAV corresponde ao ponto de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.

Figura 14. Análise do modelo linear-quadrático $\dot{V}CO_2$. O LAV corresponde ao ponto de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.

V-SLOPE VCO2

Figura 15. Conjunto de dados analisado para o modelo correspondente à produção de CO_2 em função do consumo de O_2 (V-SLOPE).

Figura 16. Análise do modelo linear-linear V-SLOPE $\dot{V}CO_2$. O LAV corresponde à média dos valores dos pontos da região de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.

Figura 17. Análise do modelo linear-quadrático V-SLOPE $\dot{V}CO_2$. O LAV corresponde à média dos valores dos pontos da região de menor soma dos quadrados dos resíduos (SQRR) plotados no gráfico, o tempo, em segundos, está representado no eixo horizontal superior.

A Figura 18 mostra, para facilitar a compreensão destas considerações, uma composição gráfica, em que as respostas do $\dot{V}CO_2$ em relação ao tempo estão representadas, bem como a SQRR para o caso de ajuste do modelo bissegmentado linear-linear. Neste gráfico, cada ponto representa um valor global da SQRR do conjunto de dados, em que o

subconjunto inicial de valores da $\dot{V}CO_2$ corresponde ao primeiro ajuste de reta e o subsequente, ao segundo ajuste de reta (CRESCENCIO, 2002).

Da esquerda para a direita, a dinâmica do algoritmo vai interseccionando o conjunto de dados, de modo que o número de pontos e o tamanho do primeiro ajuste de reta aumentem e o do segundo ajuste de reta diminuam. Nesta figura estão apenas impressas as duas retas (M. L-L) com o menor valor da SQRR. As mesmas considerações descritas quanto aos procedimentos do algoritmo, são válidas quando o modelo considerado é do tipo Linear-Quadrático (M. L-Q).

O ponto escolhido como LAV correspondeu ao menor valor da SQRR para o M. L-L e o M. L-Q. Como em mais de 50% dos casos, ao invés de um ponto, ocorria uma região (5 a 15 pontos) onde se situavam os valores mínimos da SQRR, após vários tipos de análise estatística, como a do comportamento dos resíduos da reta inicial do modelo bissegmentado, (simetria dos pontos em relação à reta ajustada e maior ou menor aproximação da distribuição Gaussiana), optamos pela escolha do valor da mediana dos pontos da referida região, para representar o LAV.

Figura 18. Composição gráfica exemplificando a resposta da $\dot{V}CO_2$ (círculos vermelhos), em relação ao tempo, juntamente com a soma dos quadrados dos resíduos das duas retas do modelo bissegmentado (círculos pretos).

Uma vez determinado nas curvas de resposta da SQRR o ponto correspondente ao LAV, para cada variável respiratória considerada, foi calculado, em um outro programa computacional, o valor do LAV (potência e $\dot{V}O_2$), expresso como média de cinco valores (5 ciclos de respirações sequenciais), que sempre incluíam como ponto central, o escolhido pelo analisador, além de dois pontos sequenciais acima e dois abaixo deste. O programa também calculava os valores médios correspondentes aos mesmos

pontos, para as demais variáveis estudadas no presente estudo, ou seja: potência, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, PET O_2 , PET CO_2 , $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, etc....

3.7 ANÁLISE DO PROTOCOLO DE ESFORÇO DESCONTÍNUO

Esta análise, conduzida nos dados dos protocolos descontínuos dos pacientes chagásicos e indivíduos saudáveis, teve por objetivo avaliar se nas intensidades de esforço estudadas, ocorreria mudança, estatisticamente significativa, da inclinação das retas de regressão obtidas nos modelos semiparamétricos, que possibilitassem a medida do LAV, e em caso positivo, se os valores deste parâmetro seriam coincidentes ou não com os obtidos pelos métodos usados com os protocolos contínuos.

No Anexo IV estão dispostas as Figuras que mostram os gráficos das variáveis cardiorrespiratórias estudadas em diferentes intensidades de potências de esforço (25W, -20%, -10%, LA, +10% e +50%) e a mudança de inclinação delas à medida que o esforço se intensifica.

Para a análise dos dados desse protocolo, usando-se o modelo semiparamétrico, os dados das variáveis ventilatórias também foram convertidos para um sistema de médias móveis de 8 ciclos respiratórios e o trecho selecionado para a análise do modelo foi na quase totalidade dos casos correspondente ao intervalo que ia do terceiro ao sexto minuto de esforço. Os dois minutos iniciais de esforço foram desprezados pelo fato de que na maioria dos casos, nas intensidades de potência menores, este trecho

ainda estava dentro de uma faixa de transiente, ocasionado pela mudança de estado de repouso para exercício.

3.7.1 MODELO SEMIPARAMÉTRICO

O modelo semiparamétrico usado na análise do protocolo descontínuo é um modelo matemático e estatístico, composto por um componente paramétrico e não-paramétrico em relação à mesma variável, e que propõe a separação dos componentes do conjunto de dados analisados, em duas partes: a primeira apresentando tendências lineares em relação ao modelo ajustado, com configuração paramétrica correspondente aos resíduos do conjunto de dados e a segunda parte com configuração não-paramétrica. Na primeira parte do modelo se obtém a classificação das respostas da variável em crescente, estável ou decrescente, ou seja, em um intervalo analisado, a inclinação será considerada estável até que exista uma probabilidade muito baixa de ser considerada crescente ou decrescente. Foi considerado o valor para esse nível de significância de 10^{-16} , que corresponde ao menor valor que o algoritmo e o processamento computacional podem calcular esta probabilidade. Desse modo, uma resposta será considerada estável até que exista uma possibilidade de classificá-la como crescente, caso o sinal do coeficiente for positivo, ou decrescente, se o sinal do coeficiente for negativo.

O modelo semiparamétrico foi aplicado aos conjuntos de dados de frequência cardíaca, produção de CO_2 , ventilação pulmonar e consumo de

O₂. Em média, considerando-se os dois grupos estudados, o número de pontos analisados para a frequência cardíaca foi de 532 ($\pm$ 120) pontos. Já para as variáveis ventilatórias o número de pontos foi significativamente menor, ou seja, 104 ($\pm$ 25) pontos.

As Figuras do Anexo VI exemplificam a aplicação do modelo semiparamétrico a um conjunto de dados da produção de CO₂ em um voluntário do grupo chagásico e a um conjunto de dados da frequência cardíaca de um voluntário do grupo saudável, respectivamente, ambos na potência de 25 Watts.

As Figuras 19 e 20 mostram os ajustes do modelo e a inclinação da reta ajustada nas várias intensidades de potência aplicadas no protocolo descontínuo (25W, -20%, -10%, LA, +10%, +50%), nos valores de frequência cardíaca e produção de CO₂, em um voluntário do grupo saudável (AER) e um voluntário do grupo chagásico, respectivamente.

Figura 19. Ajustes do modelo e da reta ajustada, aplicados à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER), em todas as intensidades de potência aplicadas (25W, -20%, -10%, LA, +10%, +50%).

Figura 20. Ajustes do modelo e da reta ajustada, aplicados à produção de CO₂, de um voluntário do grupo chagásico (JCG), em todas as intensidades de potência aplicadas (25W, -20%, -10%, LA, +10%, +50%).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacotes estatísticos usados para processamento dos dados e impressão gráfica foram os seguintes: *GraphPad Prism, version 3.02*; *S-PLUS 2000 Professional Release 3* e *STATISTICA Kernel release 5.5 A*.

A análise estatística usada no presente estudo abrangeu métodos paramétricos e não-paramétricos, na dependência da ocorrência ou não de distribuição Gaussiana ou de homogeneidade da variância nos conjuntos de dados existentes (ARMITAGE et al, 1994). Para comparações múltiplas foram usados Teste de Friedman e pós-teste de Dunn (para comparações por pares).

Os testes de correlação usados foram os de Spearman; quando satisfeitos os critérios estabelecidos, foram usadas regressões lineares e correlações de Pearson para determinados pares de variáveis e parâmetros estudados. Quando as distribuições analisadas eram assimétricas, os dados foram representados graficamente como *box-plot* de Tukey (mediana, 1º e 3º quartis, e valores extremos). O nível de significância estabelecido foi sempre de 5% ($\alpha=0,05$).

Para a análise dos coeficientes das retas de regressão entre os valores do LAV, relacionado nos vários modelos, obtidas no protocolo contínuo, foi utilizada uma análise bayesiana, que consistiu na obtenção de medidas resumos ou distribuições a posteriori para os parâmetros de interesse. Estas medidas ou distribuições são obtidas combinando informações a priori sobre

os parâmetros de interesse (distribuição a priori) e informações contidas na amostra.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DA VFC NO DOMÍNIO DO TEMPO

A análise da VFC no domínio do tempo pode ser dividida basicamente em duas classes temporais, derivadas da mensuração direta dos IRR; a média, o desvio-padrão (RMSM), e a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre os IRR (RMSSD). Este índice, obtido em registros de curta duração, apresenta forte correlação com o componente de alta frequência da análise espectral, e é portanto, considerado um índice de modulação parassimpática sobre o nóculo sinusal. Diferentemente da resposta simpática, a resposta parassimpática é rápida, sendo detectada já no primeiro ou segundo batimento cardíaco subsequente após a ocorrência de um estímulo; por isso que variáveis que se baseiam na comparação entre dois ciclos adjacentes refletem predominantemente o tônus vagal. Os algoritmos usados nesse tipo de análise foram desenvolvidos em ambiente *Matlab* e os trechos analisados foram selecionados visualmente para garantir que os mesmos eram estacionários e não continham artefatos ou batimentos ectópicos. No caso de ocorrência de extrassístoles, comum em pacientes chagásicos, o batimento ectópico era substituído por uma média dos batimentos anterior e posterior. Os valores da VFC em análise estão expostas no Anexo VII.

A comparação dos índices de variabilidade da frequência cardíaca (RMSM e RMSSD), entre os grupos saudável e chagásico, mostrou diferença estatisticamente significativa apenas entre os valores de RMSM na

posição sentada, sendo que nas demais condições, os valores dos índices de VFC se mostraram menores no grupo chagásico, porém, não estatisticamente significante.

As comparações foram feitas aplicando-se o teste de Mann-Whitney, considerando-se um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). As Figuras 21, 22, 23 e 24 mostram essas comparações.

Figura 21. Comparação dos valores de RMSM entre os grupos saudável e chagásico, na posição supina.

Figura 22. Comparação dos valores de RMSM entre os grupos saudável e chagásico, na posição sentada.

Figura 23. Comparação dos valores de RMSSD entre os grupos saudável e chagásico, na posição sentada.

Figura 24. Comparação dos valores de RMSSD entre os grupos saudável e chagásico, na posição supina.

4.2 ANÁLISE DA MANOBRA DE VALSALVA

Também foram analisados e comparados os valores do delta e do índice de Valsalva nos dois grupos estudados e os valores encontrados são mostrados no Anexo VII. Para alguns voluntários, tanto no grupo saudável quanto no grupo chagásico, não foi possível a análise da manobra de Valsalva pela presença de artefatos ocorridos durante o processo de aquisição dos dados.

A comparação dos valores do delta e do índice de Valsalva entre os grupos saudável e chagásico, ilustrada nas Figuras 25 e 26, mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apenas entre os valores do

delta de Valsalva, sendo que os valores do índice de Valsalva não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A comparação foi feita utilizando o teste de Mann-Whitney com um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Figura 25. Comparação dos valores do delta de Valsalva entre os grupos saudável e chagásico.

Figura 26. Comparação dos valores do índice de Valsalva entre os grupos saudável e chagásico.

4.3 ANÁLISE DO PROTOCOLO CONTÍNUO

A determinação do LAV durante o protocolo contínuo foi realizada pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L $\dot{V}CO_2$), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q $\dot{V}CO_2$), linear-linear V-SLOPE (L-L V-SLOPE) e linear-quadrático V-SLOPE (L-Q V-SLOPE). Os valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O_2 (ml/min) e potência (Watts), durante o protocolo contínuo, para cada voluntário, nas seis condições em que foram determinados, encontram-se representados no Anexo IX.

A análise qualitativa do desempenho dos modelos matemáticos bissegmentados para determinar o LAV, nos grupos chagásico e saudável, mostra um resultado satisfatório no que diz respeito ao número de casos que puderam ser analisados por cada um desses métodos, em relação ao método padrão (MV).

As Tabelas 3 e 4 mostram, respectivamente, os valores percentuais do número de casos que cada método pôde determinar individualmente o limiar de anaerobiose ventilatório nos grupos chagásico e saudável.

A Tabela 5 mostra, na somatória dos dois grupos, os valores percentuais do número de caso que puderam ser analisados por cada método individualmente. A análise global do desempenho dos modelos somando-se os dois grupos também mostra um resultado bastante satisfatório, quando relacionado ao método padrão.

Tabela 3- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, no grupo chagásico, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados (n=24).

MÉTODO	CASOS ANALISADOS	PERCENTUAL
MV	24	100%
MA	24	100%
L-L VCO ₂	21	91%
L-Q VCO ₂	18	75%
L-L V SLOPE	21	91%
L-Q V SLOPE	23	95%

Tabela 4- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, no grupo saudável, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados (n=27).

MÉTODO	CASOS ANALISADOS	PERCENTUAL
MV	27	100%
MA	27	100%
L-L VCO ₂	24	88%
L-Q VCO ₂	23	85%
L-L V SLOPE	24	88%
L-Q V SLOPE	21	77%

Tabela 5- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, nos grupos saudável e chagásico, determinados pelos seis métodos, expressos em número de casos analisados e seu percentual em relação ao número total de voluntários estudados nos dois grupos (n=51).

MÉTODO	CASOS ANALISADOS	PERCENTUAL
MV	51	100%
MA	51	100%
L-L VCO ₂	45	88%
L-Q VCO ₂	41	80%
L-L V SLOPE	45	88%
L-Q V SLOPE	44	76%

A análise quantitativa dos valores do LAV em cada grupo, determinados pelos modelos bissegmentados, foi feita, usando-se o teste de Friedman, comparando-se apenas os 16 pacientes chagásicos e 17 voluntários saudáveis que puderam ser analisados pelos seis métodos. No grupo chagásico houve diferença estatisticamente significativa apenas entre o método automático (MA) e os modelos bissegmentados linear-linear V-

SLOPE (L-L V-SLOPE) e linear-quadrático V-SLOPE (L-Q V-SLOPE), tanto para o LAV expresso em consumo de O_2 como e em potência. Para o grupo de voluntários saudáveis houve diferença estatisticamente significativa, pelo Teste de Friedman, do LAV expresso em $\dot{V}O_2$ e potência, entre os métodos automático (MA) *vs.* linear-linear V-SLOPE (L-L V-SLOPE), método automático (MA) *vs.* linear-quadrático V-SLOPE (L-Q V-SLOPE) e métodos linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2) *vs.* linear-linear V-SLOPE (L-L V-SLOPE). Foi considerado $\alpha = 5\%$ para significância estatística.

As Figuras 27, 28, 29 e 30 mostram as análises comparativas do LAV, expressos em consumo de O_2 e em potência, respectivamente, entre os seis métodos nos grupos estudados.

Figura 27. Comparação dos valores do LAV expressos em consumo de O_2 (ml/min) entre os seis métodos, para os 16 pacientes chagásicos que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.

Figura 28. Comparação dos valores do LAV expressos em potência (Watts) entre os seis métodos, para os 16 pacientes chagásicos que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.

Figura 29. Comparação dos valores do LAV expressos em consumo de O_2 (ml/min) entre os seis métodos, para os 17 voluntários saudáveis que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.

Figura 30. Comparação dos valores do LAV expressos em potência (Watts) entre os seis métodos, para os 17 voluntários saudáveis que puderam ser analisados por todos os métodos propostos.

As análises comparando cada método nos grupos saudável (n=17) e chagásico (n=16) não mostrou diferença estatisticamente significativa entre eles. Para esta comparação foi usado o Teste de Mann-Whitney, com um $\alpha = 5\%$ para significância estatística. As Figuras 31 – 42 mostram essas comparações.

Figura 31. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método visual nos grupos saudável e chagásico.

Figura 32. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método visual nos grupos saudável e chagásico.

Figura 33. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método automático nos grupos saudável e chagásico.

Figura 34. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método automático nos grupos saudável e chagásico.

Figura 35. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método linear-linear $\dot{V}\text{CO}_2$ nos grupos saudável e chagásico.

Figura 36. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-linear $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.

Figura 37. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.

Figura 38. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ nos grupos saudável e chagásico.

Figura 39. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método linear-linear V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.

Figura 40. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-linear V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.

Figura 41. Comparação entre os valores de LAV, expressos em consumo de O₂, determinados pelo método linear-quadrático V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.

Figura 42. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelo método linear-quadrático V-SLOPE nos grupos saudável e chagásico.

Uma outra análise importante foi a comparação entre os métodos visual e automático, que foram capazes de analisar todos os conjuntos de dados dos dois grupos (chagásico, $n = 24$ e saudável, $n = 27$). Nesta circunstância, para os valores determinados de LA expressos, tanto em $\dot{V}O_2$ quanto em potência, a diferença foi estatisticamente significativa. Para ambos os grupos os valores de LAV, determinados pelo método automático

ficaram em média abaixo daqueles determinados pelo método padrão. As Figuras 43 - 46 mostram essas comparações.

Figura 43. Comparação entre os valores de LAV, expressos em $\dot{V}O_2$, determinados pelos métodos visual e automático no grupo saudável (n = 27).

Figura 44. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelos métodos visual e automático no grupo saudável ($n = 27$).

Figura 45. Comparação entre os valores de LAV, expressos em $\dot{V}O_2$, determinados pelos métodos visual e automático no grupo chagásico ($n = 24$).

Figura 46. Comparação entre os valores de LAV, expressos em potência, determinados pelos métodos visual e automático no grupo chagásico (n = 24).

As Figuras 47 – 58 mostram as regressões lineares de cada um dos seis métodos de determinação do LAV, relacionando os valores de potência (Watts) com os de consumo de O₂ (ml/min) durante o exercício, nos grupos chagásico e saudável. Em todos os métodos estudados, os coeficientes de correlação foram altos e estatisticamente significantes.

Figura 47. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Visual, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 48. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Automático, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 49. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L $\dot{V}CO_2$, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 50. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q $\dot{V}CO_2$, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 51. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L V SLOPE, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 52. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q V SLOPE, no grupo chagásico, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

MÉTODO VISUAL

Figura 53. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Visual, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

MÉTODO AUTOMÁTICO

Figura 54. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método Automático, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O_2 (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 55. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L VCO₂, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 56. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q VCO₂, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 57. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-L V SLOPE, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Figura 58. Regressão linear dos valores do LAV obtidos pelo Método L-Q V SLOPE, no grupo saudável, entre a potência (Watts) e o consumo de O₂ (ml/min). r = coeficiente de correlação de Pearson.

Os dados mostrados acima foram analisados pelo Centro de Métodos Quantitativos (CEMEQ) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, que comparou os coeficientes de regressão intra e intergrupos. Esta análise usando estatística Bayesiana, não mostrou diferença estatisticamente significativa, tanto para a análise intragrupo, como para a análise intergrupos dos coeficientes de regressão analisados (inclinação e intercepto das retas). A síntese dessa análise está descrita no Anexo X.

4.4 ANÁLISE DO PROTOCOLO DESCONTÍNUO - MODELOS SEMIPARAMÉTRICOS

A análise dos modelos semiparamétricos, aplicados aos protocolos descontínuos, mostrou para as variáveis FC, $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$, que as mudanças das inclinações (com significado estatístico) das retas de regressão, coincidiram com o LAV, calculado pelo método visual dos protocolos contínuos, em uma pequena porcentagem de casos: 21% (5 casos em 24) no grupo chagásico e 44% (7 casos em 16) no grupo saudável. As Figuras 59 - 64 mostram, com o propósito de ilustração, para cada uma das variáveis estudadas, as inclinações das retas obtidas, a partir da aplicação dos modelos semiparamétricos em três pacientes chagásicos (EGP - FC; AFB - $\dot{V}CO_2$; AAP - $\dot{V}O_2$) em que foi possível identificar a mudança de inclinação no LAV e em três outros (HBS - FC; LUC - $\dot{V}CO_2$; JRS - $\dot{V}O_2$), em que isto não ocorreu. Ressalte-se, que o padrão das mudanças das inclinações, para

um mesmo voluntário estudado, foram diferentes conforme a variável estudada.

Figura 59. Exemplo de análise da frequência cardíaca pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (EGP), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.

Figura 60. Exemplo de análise da $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (AFB), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.

Figura 61. Exemplo de análise do $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (AAP), em que foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.

Figura 62. Exemplo de análise da frequência cardíaca pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (HBS), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerbiose ventilatório no protocolo descontínuo.

Figura 63. Exemplo de análise da $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (LUC), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.

Figura 64. Exemplo de análise do $\dot{V}CO_2$ pelo modelo semiparamétrico de um voluntário (JRS), em que não foi possível a determinação da carga em que ocorreu o limiar de anaerobiose ventilatório no protocolo descontínuo.

5. DISCUSSÃO

Apesar de existirem na literatura alguns trabalhos referentes à aplicação de modelos matemáticos na identificação do limiar de anaerobiose ventilatório durante a execução do exercício físico dinâmico, em geral estes são restritos e se atem à viabilidade do uso deste tipo de análise, mas, sem que tenham por objetivo uma comparação sistemática com o método visual clássico, e entre modelos com diferentes equações matemáticas e diferentes variáveis respiratórias (CAIOZZO et al, 1982; BEAVER et al, 1986).

O presente estudo teve por principal objetivo testar a validade de um grupo particular de modelos matemáticos, os modelos bissegmentados dos tipos linear-linear e linear-quadrático para se identificar e quantificar o limiar de anaerobiose ventilatório em pacientes com doença de Chagas nas formas indeterminada e principalmente cardíaca incipiente, comparativamente, com um grupo formado de indivíduos saudáveis, devidamente pareado, quanto à idade, sexo (ambos os grupos masculinos), características antropométricas, e grau de capacidade física aeróbia.

Logo no início destas considerações é importante mencionar que, por limiar de anaerobiose ventilatório, estamos nos referindo ao chamado primeiro limiar de anaerobiose, ou seja, o ponto, expresso em potência e/ou consumo de oxigênio, em que ocorre um desequilíbrio entre a quantidade de ácido láctico produzida pelos músculos em atividade contrátil e a inativada (metabolizada) pelos vários tecidos do organismo, como o fígado, os músculos em repouso e o coração, dentre outros (McARDLE et al., 1994; POWERS et al, 1994; WASSERMAN et al., 1999). Por sua vez, o ácido láctico, ao ser tamponado quimicamente pelo bicarbonato, produz uma

quantidade adicional de CO_2 , que aumenta a velocidade de produção do CO_2 e da ventilação pulmonar. Esta colocação se faz necessária, porque existe um segundo limiar de anaerobiose ventilatório, também chamado de ponto de compensação respiratória, que ocorre em potências superiores ao do primeiro limiar, já próximo ao pico do esforço e que deve-se a uma queda do pH sanguíneo, que induz aumento da ventilação pulmonar e da produção de CO_2 . A medida do LAV em esforço, seja em ambiente de laboratório ou em campo, somente pode ser obtido se o exercício aeróbio for realizado em condições em que as cargas, diga-se potências, têm condições de serem aplicadas de maneira progressiva e com magnitude crescente (em protocolos de esforço chamados de contínuos e crescentes).

É importante, neste ponto da discussão, mencionar que o interesse dos pesquisadores ligados ao Laboratório de Fisiologia do Exercício, HCFMRP-USP, pelos modelos bissegmentados para identificar LAV, já remonta há muitos anos (SOLER et al. A e B, 1988).

Recentemente, tive a oportunidade de enfocar o interesse nestes modelos, por ocasião de minha Dissertação de Mestrado, quando estudei em indivíduos saudáveis, a aplicabilidade dos modelos bissegmentados linear-linear e linear-quadrático na resposta da produção de CO_2 em relação ao tempo, com o objetivo de caracterizar o LAV. Naquela oportunidade, concluímos que: 1- o modelo linear-linear $\dot{V}\text{CO}_2$ se mostrou superior aos demais modelos, para quantificar o LAV, apesar de os valores serem ligeiramente subestimados, em relação ao método de referência, que se

constitui no método visual gráfico, obtido pela determinação do ponto onde ocorre a perda da linearidade da produção de CO_2 , em relação ao tempo de esforço; 2- o método automático, que relaciona a produção de CO_2 com o consumo de O_2 , apesar ter mostrado um bom desempenho, este foi menor que o linear-linear $\dot{V}\text{CO}_2$, e também subestimou os valores reais do LAV (BEAVER et al., 1986; CRESCENCIO, 2002).

Com a experiência adquirida no uso dos modelos bissegmentados, iniciei o estudo, objeto da presente Tese de Doutorado, enfocando o projeto no estudo da aplicabilidade destes modelos na doença de Chagas, mas, tendo o cuidado de comparar os resultados obtidos com um grupo saudável, devidamente pareado, e sobretudo, procurando sistematizar e padronizar, de um modo mais adequado, as janelas de coleta de dados durante o exercício físico dinâmico a serem analisados pelos modelos matemáticos. O estudo destes modelos também estendeu-se para a relação da $\dot{V}\text{CO}_2$ em relação ao $\dot{V}\text{O}_2$. Com referência ao janelamento, delimitou-se, com os recursos gráficos do computador, o intervalo em que o software iria selecionar os dados que seriam analisados, procedendo-se com especial atenção no sentido de se desprezar os valores iniciais, após a aplicação do início da rampa de potência, e àqueles finais, antes do segundo limiar ou ponto de compensação respiratória (se fosse identificável), quando as respostas das variáveis freqüentemente se tornam não-lineares.

A análise qualitativa mostrou um comportamento semelhante para os dois grupos estudados: somente os métodos automático e visual gráfico

possibilitaram o cálculo dos valores do LAV em 100% dos casos: todos os métodos bissegmentados ficaram abaixo deste percentual (faixas de 75 a 95% e de 77 a 88% nos grupos chagásico e saudável, respectivamente).

Assim, foi possível no presente estudo conduzir uma análise quantitativa intra e inter-grupos dos resultados do uso de todos os modelos com um n de apenas 33, sendo 16 chagásicos e 17 saudáveis, de um total de 51 voluntários estudados (27 saudáveis e 24 chagásicos). Documentou-se, que com poucas exceções, não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os valores do LAV calculados pelos vários modelos testados, que por sua vez, também, não diferiram daquele obtido pelo método de referência, ou seja, o visual gráfico. As poucas significâncias estatísticas ocorreram quando se comparou o método automático com o método V-SLOPE; os valores foram menores no primeiro do que no segundo método.

Quando são comparados os valores do LAV, entre os vários métodos nos grupos chagásico e saudável, as diferenças não alcançaram significado estatístico, o que mostra um bom desempenho dos vários métodos testados.

Entretanto, para um n de 27 no grupo saudável e n de 24 no grupo chagásico, condição existente apenas entre os métodos automático e visual gráfico, os valores calculados pelo primeiro foram menores do que o segundo, nos grupos chagásico e saudável. Este achado mostra que o método automático, por ser menos restritivo, em relação ao conjunto de dados introduz um erro sistemático, no sentido de subestimar os valores

reais do LAV, achado esse também reportado em minha Dissertação de Mestrado (CRESCENCIO, 2002).

Uma outra maneira de se analisar o desempenho entre os valores do LAV calculados pelos diferentes modelos bissegmentados, foi comparando as correlações entre os valores do LAV expressos em potência e $\dot{V}CO_2$; os quais foram sempre lineares, e com altos valores de coeficiente de correlação (valor de r na faixa de 0,90 à 0,95 e de 0,88 à 0,93, para os grupos chagásico e saudável, respectivamente). Neste contexto, as comparações, usando estatística Bayesiana (Anexo X), entre as inclinações e interceptos das retas de regressões não foram estatisticamente significantes nas comparações intra e inter-grupos. Estes achados têm um significado especial, porque a relação entre consumo e potência revela a eficiência mecânica com que o esforço é realizado, no ponto do limiar de anaerobiose ventilatório.

Os achados do presente trabalho mostram que melhorando o janelamento dos conjuntos de dados a serem analisados pelos modelos, foi possível se obter um desempenho dos modelos bissegmentados maior do que o conseguido por ocasião do estudo realizado na minha dissertação de mestrado (CRESCENCIO, 2002), e mais, mostrou que o método automático, incorporado ao equipamento, e baseado nos conceitos de Beaver (BEAVER et al, 1986), também é funcional, apesar de subestimar os valores em um subgrupo de voluntários estudados, independentemente de se encontrarem no grupo chagásico ou saudável. Merece destaque, o fato de o método

automático, apesar de obter o valor do LAV no ponto de intersecção de duas retas, não se constituir, propriamente dito, um modelo bissegmentado, do modo por nós conceituado, no presente estudo. O modelo automático relaciona os valores de $\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}O_2$, sem levar em consideração as mudanças das variáveis no eixo do tempo, como acontece com os nossos modelos bissegmentados. Neste sentido, é interessante notar que os valores de LAV obtidos pelos modelos bissegmentados linear-linear e linear-quadrático para a $\dot{V}CO_2$ em relação ao tempo terem sido justamente os que mostraram maiores valores comparativamente ao método automático, estatisticamente diferentes entre si, nos grupos chagásico e saudável.

Os resultados dos valores do LAV calculados pelo método visual e pelos métodos bissegmentados para a doença de Chagas estão dentro do limite de normalidade, apesar de a maioria dos pacientes terem graus incipientes de cardiopatia e/ou disfunção vagal, revelada pelos menores valores do índice RMSM, na posição sentada, e menores valores do delta de frequência cardíaca na manobra de Valsalva. Estes achados indicam que o transporte de O_2 e a capacidade aeróbia dos pacientes chagásicos encontra-se dentro dos limites de normalidade, o que está de acordo com estudos anteriores conduzidos por este Laboratório em cardiopatas chagásicos, que não tinham antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva (GALLO JR et al., 1975; GALLO JR et al., 1987).

Um objetivo secundário do presente estudo foi o de, usando protocolo de esforço dinâmico descontínuo e crescente, em potências pré-

estabelecidas (25 Watts, valores correspondentes a 20% e 10% abaixo LAV, no LAV obtido em protocolo contínuo realizado previamente, e 10% e 50% acima do LAV) avaliar se as mudanças de inclinação das variáveis cardiorrespiratórias, como frequência cardíaca, $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$, seriam úteis para identificar o LAV, como sugerido por vários grupos (WASSERMAN et al., 1999). Para tal propósito foram aplicados modelos de regressão lineares semiparamétricos (BIDURIN et al., 2001) e testes estatísticos específicos, realizados pelo Centro de Métodos Quantitativos, FMRP-USP (Anexo XI) nas respostas individuais dos grupos chagásico e saudável. Infelizmente, as mudanças de inclinações na maioria dos voluntários estudados não permitiram a identificação de um ponto de inflexão, que pudesse caracterizar uma mudança de estado fisiológico compatível com o LAV.

Estes achados nos surpreenderam, sobretudo, porque trabalho preliminar do próprio Laboratório de Fisiologia do Exercício Físico, tinha mostrado a utilidade desta abordagem (MARÃES et al., 1999; MARÃES et al., 2005). Várias explicações poderiam ser aventadas para justificar estes achados. A mais plausível é a de que o número de pontos selecionados (com duração ao redor de 4 minutos), após a fase de transiente rápido do início do esforço, tenha sido insuficiente para se obter um ajuste adequado das retas de regressão aplicadas pelo modelo semiparamétrico.

6. CONCLUSÕES

1- os modelos matemáticos bissegmentados usados no presente estudo, do tipo linear-linear e linear-quadrático, mostrando a resposta das variáveis $\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}CO_2$ vs. $\dot{V}O_2$ em relação ao tempo, com protocolos contínuos em rampa, puderam ser aplicados em 64% (33 de 51 casos estudados) dos voluntários estudados (16 pacientes chagásicos e 17 indivíduos saudáveis); neste conjunto de dados, os valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em potência e consumo de oxigênio, não foram estatisticamente diferentes dos obtidos pelo método visual gráfico, nos grupos de pacientes chagásicos e de indivíduos saudáveis;

2- o método automático, incorporado ao sistema ergoespirométrico MedGraphics, que relaciona $\dot{V}CO_2$ em relação ao $\dot{V}O_2$ foi aquele que possibilitou o cálculo do LAV em todos os voluntários estudados nos grupos chagásico (n=24) e saudável (n=27); entretanto, comparativamente ao método visual gráfico, os valores do LAV foram subestimados, o que mostra que o algoritmo utilizado, ao ser menos restritivo, introduz erro de medida em um subgrupo de voluntários estudados;

3- a comparação entre os coeficientes (inclinação e intercepto) das retas de regressão, que relacionam a potência com o consumo de oxigênio dos valores do LAV calculados para os seis métodos usados, não mostraram diferenças estatisticamente significantes na análise intra e inter-grupo para os grupos chagásico e saudável;

4- A análise das retas de regressão do modelo semiparamétrico, aplicado no protocolo descontínuo, mostrou porcentagem pequena de casos em que a mudança de inclinação das retas coincidiu com o valor do LAV, determinado visualmente pelos protocolos descontínuos, em ambos os grupos estudados - o que torna questionável a utilidade desta abordagem, pelo menos nas condições em que os protocolos de esforço progressivos do tipo degrau descontínuo tenham 6 minutos de duração;

5- Os quatro modelos bissegmentados testados e o método automático do ergoespirômetro, aplicados às respostas das variáveis ventilatórias, usando-se o protocolo contínuo do tipo rampa, se mostraram adequados como ferramentas úteis para se quantificar o limiar de anaerobiose ventilatório durante o exercício dinâmico;

6- o janelamento dos dados durante a aplicação da rampa de potência em esforço, de modo a selecionar a porção utilizável das informações, se mostrou de fundamental importância para permitir o uso adequado dos modelos matemáticos bissegmentados e do método automático, visando à quantificação do LAV.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, D.S.; GODOY, R. A.; MANÇO, J.C.; GALLO JR., L. Doença de Chagas. Enfermidades do sistema nervoso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 21, p. 203-214, 1968.

AMORIM, D.S.; OLSEN, E.G.J. Assessment of the heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. **British Heart Journal**, n. 47, p. 11-18, 1982.

ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G.CORREA, R.; SADIGURSKY, M.; FERRANS, V.J. Myocardial changes ins acute *Trypanosoma cruzi* infection. **Am. J. Pathol.** v. 144, p. 1403-1411, 1994.

APTER, J.T. Models and Mathematics in Medicine. In **Medical Engineering**. Year Book Medical Publishers. INC, Chicago, Ed. Ray C.D, p. 79-89, 1974.

ARMITAGE, P. and BERRY, G. **Statistical Methods in Medical Research**. 3th Edition. Blackwell Science Ltd, 1994.

BARRETO, M.P. Epidemiologia. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z. Eds. ***Trypanosoma cruzi e doença de Chagas***. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 89-151, 1979.

BEAVER, W.L.; WASSERAMN, K.; WHIPP, B. J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. **J. Appl. Physiol.**, v. 60, p. 202-2027, 1986.

BIDURIN, C.P.; MILAN, L.A. Modelos semiparamétricos: uma revisão. *Revista Brasileira de Estatística*, Rio de Janeiro. v. 62, p. 71-90, 2001

BORG, G. **Borg's Perceived Exertion and Pain Scales**. Champaign, 1998.

CAIOZZO, V.J.; DAVIS, J.A.; ELLIS, J.F.; AZUS, J.L.; VANDAGIRFF, R.A. Comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. **J. Appl. Physiol.**, v. 53, n. 5, p. 1184-1189, 1982.

CATAI, A.M.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T.; MARTINELI, F.S. Effects of aerobic exercise training on the heart rate variability at rest during wakefulness and sleep conditions and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.35, n. 6, p. 741-752, 2002.

CHACON-MIKAHIL, M.P.T.; FORTI, V.A.P.; CATAI, A.M.; SZRAJER, J.S.; GOLFETTI, R.; MARTINS, L.E.B.; LIMA-FILHO, E.C.; WANDERLEY, J.S.; MARIN-NETO, J.A.; MACIEL, B.C.; GALLO JR., L. Cardio respiratory adaptations induced by aerobic training in middle-aged men: the importance of a decrease in sympathetic stimulation for the contribution of dynamic exercise tachycardia. **Braz. J. Med. Biol. Res.** n.31, p. 705-712, 1998.

CHAGAS, C. Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., s. sp. agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, n. 1, p. 159-218, 1909.

CHOCAIR, P.R.; SABBAGA, E.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M.; GOES, G.M. Nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. **Rev. Inst. Med. Trop. de São Paulo**, n. 23, p. 280-282, 1981.

CRESCÊNCIO, J.C. Determinação do limiar de anaerobiose ventilatório no exercício físico dinâmico em indivíduos sadios. Comparação entre métodos obtidos por análise visual e modelos matemáticos. **Dissertação de Mestrado**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Programa de Clínica Médica, Área de Investigação Biomédica, 2002.

DIAS J.C.P. Mecanismos de transmissão. In: Brener, Z.; Andrade Z., eds. ***Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas***. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan, p. 152-174, 1979.

DIAS, J.C.P. A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades. **Cad. Saúde Pub., Rio de Janeiro**, n. 9, p. 201-209, 1993.

DIAS, J.C.P. Epidemiology of Chagas' Disease in Brazil. In: Brener, R.R and Stoka, A.M., eds. **Chagas' Disease Vectors**. Boca Raton: CRC Press Inc, n. 1, p. 57-81, 1987.

FREITAS, J.L.P.; AMATO-NETO, V.; SONNTAG, R.; BIANCALANA, A.; NUSSENZWEIG, V.; BARRETO, J.G. Primeiras verificações de transmissão acidental da moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. **Ver. Paul. Med.**, n. 40, p. 36-40, 1952.

GALLO JR., L.; CASTRO, R.B.P.; MACIEL, B.C. Exercício físico e hipertensão. **Hipertensão Arterial**. Ed. Saraiva – Sarvier, São Paulo, Brasil, 1997, p. 175-786.

GALLO JR., L.; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; MARTINS, L.E.B.; LIMA FILHO, E.C.; MANÇO, J.C. The use of isometric exercise as a means of evaluating the parasympathetic contribution to the tachycardia induced by dynamic exercise in normal man. **Pflügers Archiv, European Journal of Physiology**, n. 412, p. 128-132, 1988.

GALLO JR., L.; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; MARTINS, L.E.B.; GOLFETTI, R.; CHACON, M.P.T.; FORTI, V.A.M. Control of heart rate during exercise in health and disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, n. 28, p. 1179-1184, 1995.

GALLO JR., L.; MACIEL, B.C.; MARTINS, L.E.B.; LIMA-FILHO, E.C.; GOLFETTI, R. Quando o coração bate mais forte. **Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, v. 121, p. 40-47, 1996.

GALLO JR., L.; MARIN-NETO, J.A.; MANCO, J.C.; RASSI, A.; AMORIM, D.S. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. **Cardiology**, n. 60, p. 147-162, 1975.

GALLO JR., L.; MORELLO FILHO, J.; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; MARTINS, L.E.B.; LIMA FILHO, E.C. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. **Cardiovascular Research**, n. 21, p. 922-927, 1987.

GELBER, D.A.; PFEIFER, M.; DAWSON, B.; SCHUMER, M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: Determination of normative values and effect of confounding variables. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v.62, p.40-44, 1997.

GREEN, H.J.; HUGHSON, R.L.; ORR, G.W. and RANNEY, D.A. Anaerobic threshold, blood lactate and muscle metabolites in progressive exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 54, p. 1032-1038, 1983

GREEN, J.H. The autonomic nervous system and exercise. **Chapaman and Hall**, Londres, 1990.

KÖBERLE, F. Chagas'heart disease and Chagas'syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv. Parasitol.** v. 6, p. 63-116, 1968.

KÖBERLE, F. Chagas'heart disease, pathology. **Cardiology**, n. 52, p. 82-90, 1968.

KÖBERLE, F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas' disease. **Gut**, n. 4, p. 399-405, 1963.

LAMARRA, N. Variables, constants, and parameters: clarilyng the system structure. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 22, p. 88-95, 1990.

LINNARSSON, D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart-rate changes at start and end exercise. **Acta Physiol. Scand.**, v. 415 (suppl), p. 1-68, 1974

LOOGA, R. The Valsalva manoeuvre - cardiovascular effects and performance technique: a critical review. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v.147, p.39-49, 2005.

LOPES, E.R.; CHAPADERO, E. Patogenia das manifestações cardíacas na doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. 65, p. 367-374, 1995.

MACIEL, B.C.; GALLO JR., L.; MARIN-NETO, J.A.; LIMA-FILHO, E.C. and MARTINS, L.E.B. Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. **Clinical Science**, v. 71, p. 457-460, 1986.

MADY, C.; CARDOSO, R.H.A.; BARRETO, A.C.P.; LUZ, P.L.; BELLOTTI, G.; PILLEGGI, F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v.90, p. 3098-3102, 1994.

MANÇO, J.C.; GALLO JR., L.; GODOY, R.A.; FERNANDES, R.G.; AMORIM, D.S. Degeneration of cardiac nerves in Chagas' disease: further studies. **Circulation**, n. 40, p. 879 – 885, 1969.

MARÃES, V.R.F.S.; SILVA, CATAI, A.M.; NOVAIS, L.D.; MOURA, M.A.S.; OLIVEIRA, L.; GALLO JR., L. Identification of anaerobic threshold using heart rate response during dynamic exercise. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.38, p. 731-735, 2005

MARÃES, V.R.F.S.; SILVA, E.; RIBEIRO, T.F.; PETTO, J.; MOURA, M.A.S.; CATAI, M.A.; OLIVEIRA, L.; TRVELIN, L.C.; GALLO JR., L. Study of heart rate variability in characterization of anaerobic threshold in discontinuous dynamic exercise tests. **The Journal of Heart Disease**, v. 1, p. 47 (Abstract), 1999.

MARÃES, V.R.F.S.; SILVA, E; CATAI, A.M.; RIBEIRO, T.F.; GALLO JR., L. The heart rate variability in dynamic exercise. Its possible role to signal anaerobic threshold. **The Physiologist**, v. 43, p. 339, 2000.

MARIN-NETO, J.A.; BROMBERG-MARIN, G.; PAZIN-FILHO, A.; SIMÕES, M.V.; MACIEL, B.C. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **International Journal of Cardiology**, n. 65, p. 261-269, 1998.

MARIN-NETO, J.A.; GALLO JR., L.; MANÇO, J.C.; RASSI, A.; AMORIM, D.S. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and chronic Chagas' patients. **Cardiovasc. Res.**, n. 14, p. 541 – 550, 1980.

MARIN-NETO, J.A.; GALLO JR., L.; MANÇO, J.C.; RASSI, A.; AMORIM, D.S. Postural reflexes in chronic Chagas' heart rate and arterial pressure responses. **Cardiology**, n. 60, p. 343-357, 1975.

MARTINS L.E.B. Utilização de análise de sistemas no estudo da resposta cárdio-respiratória ao esforço físico dinâmico. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Escola de Engenharia de São Carlos, 1986.

MARTINS L.E.B.; GALLO JR., L.; PAULIN, J.B.P.; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; LIMA-FILHO, E.C. Utilização de análise de sistemas no estudo da resposta cárdio-respiratória ao esforço físico dinâmico. **Rev. Bras. Eng.**, v. 4, p. 71-81, 1987

MARTINS, L.E.B.; SILVA, E; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; RASSI, J.A.; GALLO JR., L. Avaliação da atividade simpática e parassimpática no controle da frequência cardíaca por modelos matemáticos. **Rev. Bras. Eng.**, v. 6, p. 53-57, 1989.

MAZZA, S.; MONTANA, A.; BENITEZ, C.; JUZIN, E. Transmisión del *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. **Mist. Est. Pat. Reg. Arg.**, n. 28, p. 41-46, 1936.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Essentials of Exercise Physiology**. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994.

MIYAMOTO, Y.; TAMURA, T.; TAKAHASHI, T. and MIKAMI, T. Transient change in ventilation and cardiac output at and exercise. **Jpn. J. Physiol.**, v. 31, p. 153-168, 1981.

OSTRANDER, L.E. **Mathematics of Biology in Medical Engineering**. Year Book Medical Publishers. INC, Chicago, Ed. Ray, C.D, p. 63-71, 1974.

PONGO, R.M.R. Métodos de alterações na distribuição de um processo: aplicação em dados de frequência cardíaca. **Dissertação de Mestrado**, junto ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação da UNICAMP, 1989.

POWERS, S.K. and HOWLEY, E.T. *et al.* **Exercise Physiology**. 2th Ed. Brown and Benchmark Pub., 1994.

PRATA, A. Chagas' disease. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, n. 8, p. 61-76, 1994.

RIBEIRO, J.P.; YANG, J.; ADAMS, R.P.; KUCA, B. and KNUTTEN, H.G. Effect of different incremental exercise protocols on the determination of lactate and ventilatory thresholds. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 19, p. 109-117, 1986.

RIGGS, D.S. **Control Theory and Physiological Feedback Mechanis.** Willians and Wilkins Co., Baltimore, 1970.

ROSSI, M.A.; BESTETTI, R.B. Hipótese unificada sobre a patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Implicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. 64, p. 255-260, 1995.

ROWEL, L.B. Human circulation. Regulation during physical stress, **Oxford University Press**, Nova York, 1986.

SILVA, E.; CATAI, A.M.; TREVELIN, L.C.; GUIMARÃES, J.O.; SILVA JR, L.P.; OLIVEIRA, L.; MILLAN, L.A.; MARTINS, L.E.B.; GALLO JR., L. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. **Physics in Medicine and Biology**, v. 33, p. 409 (Abstract), 1994.

SILVA, E.; GALLO JR., L.; MARTINS, L.E.B.; MACIEL, B.C.; MARINETO, J.A. Inadequacy of first and second order models to characterize the heart rate response induced by dynamic exercise. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 21, p. 61-63, 1988.

SILVA, F.M.H.S.P.; GALLO JR., L.; SILVA FILHO, A.C. The Kolmogorov-sinai entropy as a measure of anaerobic threshold in dynamic exercise. **Eur. J. Pharm. Scic.**, v. 13, n. 1, p. S29-S29, 2001.

SILVA, F.M.H.S.P.; GALLO JR, L.; SILVA FILHO, A.C., CONTE, D.A. Is the heart more organized during the exercise? **Rivista di Scienze Farmaceutiche e Biologiche**, v. 138, p. 71-71, 1999.

SILVEIRA, A.C.; VINHAES, M.. **Grupo de Trabalho em Doença de Chagas**. FUNASA, Ministério da Saúde, 2000.

SOLER, A. M. O modelo de regressões linear bi-segmentado na estimação do limiar de anaerobiose. **Dissertação de Mestrado**, junto ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação (IMECC), da UNICAMP, 1988 A.

SOLER, A.M. “Change point” em modelos de regressão: metodologia e aplicações. **Relatório Trienal de Pesquisa, Instituto de Planejamento e Estudos Ambientais (IPEA)**, p. 1-21, 1988 B.

SOLER, A.M. O modelo de regressão linear bi-segmentado na estimação do limiar de anaerobiose. **Dissertação de Mestrado**. Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, 1988.

SOLER, A.M.; FOLLEDO, M.; MARTINS, L.E.B.; LIMA FILHO, E.C.; GALLO JR., L. Anaerobic threshold estimation by statistical modelling. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, n. 22, p. 795 – 797, 1989.

WASSERMAN, K. and McILROY, M.B. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. **Am .J. Cardiol.**, v. 14, p. 844-852, 1964.

WASSERMAN, K. HANSEN, J.E.; SUE, D.; WHIPP, B.J.; CASABURI, R. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. Lippincott Williams and Wilkins, 3ª Ed., 1999.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.; WHIPP, B.J.; CASABURI, R. **Principles of Exercise Testing and Interpretation**. *Lea & Febiger*, Philadelphia, 1ª Ed., 1986.

WENDEL, S.; DIAS, J.C.P; Transfusion transmitted Chagas' disease. In: Wendel, S.; Brener, Z., Rassi, A., **Eds. Chagas'disease** (American Trypanosomíasis): its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo, 1986.

WHO. Control of Chagas' disease. **Report a WHO Expert Committee.** Geneva. WHO Technical Report Series, n. 811, p. 1-95, 1991.

WHO. **Chagas Disease** – TRD strategic direction, february, 2002.

WIGERTZ, O. Dynamics of respiratory and circulatory adjustments to muscular exercise in man: a systems analysis approach. **Acta Physiol. Scand.**, v. 353 (suppl), p. 1-32, 1971.

8. ANEXOS

ANEXO I

Ficha de anamnese e avaliação individual dos voluntários

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Divisão de Cardiologia

Laboratório de Fisiologia do Exercício

**QUANTIFICAÇÃO DO LIMAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO NO
EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO EM CARDIOPATAS CHAGÁSICOS
UTILIZANDO-SE MÉTODOS VISUAIS E COMPUTACIONAIS**

Data de realização da anamnese : ____/____/____

1 - Dados de Identificação

Nome : _____

RH: _____

Grupo: _____

Nascimento : ____/____/____

Idade ____ anos

Localidade : _____ Estado _____

Profissão : _____

Estado civil: () Solteiro () Casado () Viúvo

() Desquitado/Divorciado () Outro

Número de dependentes : _____

Endereço : _____ N°: _____

Bairro : _____ Cidade: _____

CEP : _____ Telefone : _____

2 – Dados Antropométricos

Altura : _____ cm Peso: _____ kg
FC : _____ PAS : _____ PAD : _____ FR : _____

3 - Histórico de Doenças

Infecções : _____
Cirurgias : _____
Doença Cardiovascular : _____
Diabetes Mellitus : _____
Lesões músculo esqueléticas : _____
Outras Doenças : _____
Com que frequência vai ao médico : _____
Faz uso de medicamento : Sim () Não ()
Medicamento : _____ Dosagem : _____ Há quanto tempo : ____

4 - Histórico Familiar

Cardiopatias : _____
Diabetes Mellitus : _____
Hipertensão arterial : _____
Acidente Vascular Cerebral : _____
Cirurgias : _____
Câncer : _____
Outros : _____

5 - Hábitos de Vida

Fumo : ☐ sim ☐ não

Se sim : Quantos cigarros dia : _____

Se não : Já fumou antes : ☐ sim ☐ Não

Há quanto tempo parou : _____

Fumou durante quanto tempo : _____

Álcool : ☐ Sim ☐ Não ☐ Raramente

Se sim : Tipo : ☐ destilados ☐ fermentados ☐ ambos

Frequência : ☐ 1 vez por semana

☐ 2 ou 3 vezes por semana

☐ todos os dias

Quantidade dia : _____ Há quanto tempo : _____

Faz algum tipo de dieta alimentar orientada :

☐ Sim : Qual o tipo : _____

Há quanto tempo : _____

☐ Não Número de refeições diárias : _____

Horário das refeições : _____

Onde faz as refeições : _____

Pratica alguma atividade física : ☐ sim ☐ Não

Qual tipo : _____

Onde : _____

Qual a frequência semanal : _____

A atividade é orientada : ☐ sim ☐ não

Se sim por quem : _____

Controla a frequência cardíaca quando faz atividade física :

sim ☐ não ☐

Qual o valor atingido : _____ bpm

Como se sente durante e após a atividade física : _____

Já praticou outra atividade física anteriormente :

() Sim () Não

Qual : _____

Qual era a sua idade : _____

Praticou durante quanto tempo : _____

Com que frequência semanal : _____

Porque parou de praticar : _____

Apresenta algum distúrbio no sono :

() Sim, qual o tipo: _____

() Não

Qual o tempo de sono diário : _____

Apresenta problemas particulares freqüentemente :

() Sim () Não

Como se sentiu nas últimas 24 horas : _____

HMA: _____

ANEXO II

Parecer do comitê de ética em pesquisa

CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO - S.P.
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 16 de abril de 2003

Ofício nº 950/2003
CEP/SPC

Senhor Professor:

O trabalho intitulado **"QUANTIFICAÇÃO DO LIMIAR DE ANAEROBIOSE VENTILATÓRIO NO EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO EM CARDIOPATAS CHAGÁSICOS UTILIZANDO-SE MÉTODOS VISUAIS E COMPUTACIONAIS"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 151ª Reunião Ordinária realizada em 07/04/2003, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 1612/2003.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. LOURENÇO GALLO JÚNIOR
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia
Em mãos

ANEXO III

Termo de consentimento pós-informação para os grupos de voluntários
chagásico e Saudável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO -
USP**

**DIVISÃO DE CARDIOLOGIA
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO
(VOLUNTÁRIOS CHAGÁSICOS)**

ESCLARECIMENTOS AO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA

PESQUISA

Quantificação do limiar de anaerobiose no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior

Pós-graduando - Júlio César Crescêncio

1 - Justificativa e objetivo da pesquisa.

A pesquisa é feita para procurar conhecer a maneira como o coração e os pulmões são capazes de se adaptar em condições de exercício físico, de modo que seja possível achar automaticamente, pelo uso de computador, os valores de tolerância ao exercício físico em determinadas intensidades de esforço, em pessoas que tem a doença de Chagas e também em pessoas saudáveis.

2 - Os procedimentos que serão utilizados e o seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que serão experimentais.

Desde que você concorde, será incluído no estudo ou pesquisa programada, quando então vários exames experimentais serão feitos em 2 dias diferentes. Os exames que serão em você realizados vão fornecer informações para se saber a maneira como o coração e o sistema respiratório estão funcionando, em repouso e durante o exercício físico - realizado em uma bicicleta de laboratório, fixa no chão, que permitirá que cada pessoa pedale com intensidades de esforço diferentes. Serão testados programas de computação que melhor identifiquem automaticamente sua capacidade de se adaptar ao exercício.

Todos os exames serão feitos, sem que seja necessário usar agulhas para perfurar veias ou qualquer outra parte do corpo.

3 - Os desconfortos e riscos esperados.

Em repouso não aparecerá qualquer tipo de desconforto. Em exercício na bicicleta de laboratório, a medida que a intensidade do esforço for aumentada, você deverá sentir cansaço muscular e falta de ar, em pequenas intensidades.

Nas intensidades de exercício usadas, não existem riscos de complicações para a saúde.

4 - Benefícios que se pode obter.

Você receberá, no final da realização dos exames, informações de como o coração e os pulmões estão funcionando em repouso e exercício. No caso dos exames mostrarem que a doença está dificultando o funcionamento destes órgãos você poderá se beneficiar, pois determinado tratamento poderá ser iniciado para prevenir algum mal-funcionamento deles.

O estudo realizado em você e nos outros pacientes permitirá que se escolha a melhor maneira de se aumentar a intensidade do esforço na bicicleta e que se saiba com a doença de Chagas muda a capacidade física das pessoas, com este tipo de doença.

EU _____,

R.G. nº: _____, abaixo assinado, tendo sido devidamente esclarecido sobre as condições que constam do documento **“ESCLARECIMENTOS AO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA”**, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado: **“Quantificação do limiar de anaerobiose no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais”**. Que têm como pesquisadores responsáveis o Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior e o Pós-graduando Júlio César Crescêncio, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos a que serei submetido, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como a forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido.
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade.
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando.
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.
6. Que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido Projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO -
USP**

**DIVISÃO DE CARDIOLOGIA
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO
(VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS)**

ESCLARECIMENTOS AO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA

PESQUISA

Quantificação do limiar de anaerobiose no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior

Pós-graduando - Júlio César Crescêncio

1 - Justificativa e objetivo da pesquisa.

A pesquisa é feita para procurar conhecer a maneira como o coração e os pulmões são capazes de se adaptar em condições de exercício físico, de modo que seja possível achar automaticamente, pelo uso de computador, os valores de tolerância ao exercício físico em determinadas intensidades de esforço, em pessoas que tem a doença de Chagas e também em pessoas saudáveis.

2 - Os procedimentos que serão utilizados e o seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que serão experimentais.

Desde que você concorde, será incluído no estudo ou pesquisa programada, quando então vários exames experimentais serão feitos em 2 dias diferentes. Os exames que serão em você realizados vão fornecer informações para se saber a maneira como o coração e o sistema respiratório estão funcionando, em repouso e durante o exercício físico - realizado em uma bicicleta de laboratório, fixa no chão, que permitirá que cada pessoa pedale com intensidades de esforço

diferentes. Serão testados programas de computação que melhor identifiquem automaticamente sua capacidade de se adaptar ao exercício.

Todos os exames serão feitos, sem que seja necessário usar agulhas para perfurar veias ou qualquer outra parte do corpo.

3 - Os desconfortos e riscos esperados.

Em repouso não aparecerá qualquer tipo de desconforto. Em exercício na bicicleta de laboratório, a medida que a intensidade do esforço for aumentada, você deverá sentir cansaço muscular e falta de ar, em pequenas intensidades.

Nas intensidades de exercício usadas, não existem riscos de complicações para a saúde.

4 - Benefícios que se pode obter.

Embora não exista benefício direto para a sua pessoa, resultante da participação neste estudo, benefícios indiretos poderão ocorrer a partir das informações obtidas nos exames clínicos e laboratoriais, incluindo o teste de esforço. Caso se constate alguma anormalidade nos exames realizados, você será encaminhado ao setor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, para orientação específica.

Você receberá, no final da realização do exame, informações de como o coração e os pulmões estão funcionando em repouso e exercício, bem como se sua capacidade física é boa, regular ou baixa, comparativamente ao esperado para a sua idade.

O estudo do que for encontrado em indivíduos saudáveis permitirá uma melhor padronização dos testes em exercício e determinar os intervalos em que as respostas do sistema cardiorrespiratório são aceitáveis como normais.

Só com este conhecimento é que torna-se possível saber quando uma doença está alterando o funcionamento do coração e dos pulmões.

EU _____,

R.G. nº: _____, abaixo assinado, tendo sido devidamente esclarecido sobre as condições que constam do documento **“ESCLARECIMENTOS AO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA”**, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado: **“Quantificação do limiar de anaerobiose no exercício físico dinâmico em cardiopatas chagásicos utilizando-se métodos visuais e computacionais”**. Que têm como pesquisadores responsáveis o Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior e o Pós-graduando Júlio César Crescêncio, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos a que serei submetido, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como a forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

7. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido.
8. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.
9. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade.
10. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando.
11. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.
12. Que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido Projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

ANEXO IV

Roteiro do analisador para determinação do LAV pelo método visual

DETERMINAÇÃO DO LAV PELO MÉTODO VISUAL**VOLUNTÁRIO:** _____**ANALISADOR:** _____**ANÁLISE QUALITATIVA DESCRITIVA**

1- O teste permite a determinação do segundo limiar de anaerobiose e em qual variável é possível determiná-lo?

() SIM () NÃO

() $\dot{V}E$ () $\dot{V}O_2$ () $\dot{V}CO_2$

2- O teste permitiu a obtenção do $\dot{V}O_{2 \text{ máx}}$?

() SIM () NÃO

3- O voluntário atingiu *steady state* antes do início da rampa?

() SIM () NÃO

Tempo de carga livre do teste:

() 2 min () 3 min () 4 min

4- O início da resposta das variáveis ventilatórias e da FC coincidiram com o início da rampa de potência?

() SIM () NÃO

5- O teste mostra resposta não linear do $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$ e/ou $\dot{V}CO_2$ no início da rampa de potência?

() SIM () NÃO

6- A qualidade do teste foi boa?

() SIM () NÃO

ANEXO V

Gráficos mostrando o comportamento das variáveis cardiorrespiratórias, nas várias intensidades de potência durante o protocolo descontínuo.

Figura 65. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga de 25 Watts no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

Figura 66. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 20% abaixo do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

Figura 67. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 10% abaixo do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

Figura 68. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde ao valor de potência do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

Figura 69. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 10% acima do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

Figura 70. Comportamento das variáveis ventilatórias e cardíaca durante a carga que corresponde a um valor de potência 50% acima do LAV no protocolo descontínuo. No gráfico estão representadas as seguintes variáveis: Potência (Watts), velocidade do cicloergômetro (rpm), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em litros por minuto, produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) em litros por minuto, ventilação pulmonar ($\dot{V}E$) em litros por minuto, frequência cardíaca (HR) em batimentos por minuto e tempo (Time) em minutos. As variáveis ventilatórias estão expressas em valores de médias móveis de 8 ciclos respiratórios. As barras verticais pretas correspondem ao início do esforço e fim do período de aquisição dos dados.

ANEXO VI

Exemplos de aplicação do modelo semiparamétrico à um conjunto de dados da produção de CO_2 em um voluntário do grupo chagásico e em um voluntário do grupo saudável, na potência de 25W

Grafico Probab. Normal

Figura 71. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).

Figura 72. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).

Figura 73. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}\text{CO}_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).

Figura 74. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).

Figura 75. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à $\dot{V}CO_2$, de um voluntário do grupo chagásico (JCG).

Figura 76. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).

Figura 77. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).

Figura 78. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).

Figura 79. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).

Figura 80. Análise do modelo semiparamétrico, aplicado à frequência cardíaca, de um voluntário do grupo saudável (AER).

ANEXO VII

Valores dos índices de variabilidade da frequência cardíaca (RMSM e RMSSD) encontrados nos grupos saudável e chagásico, respectivamente.

Tabela 6- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo saudável, na posição sentada (n = 25).

Voluntário	RMSM	RMSSD
AJB	52.923	35.39
AVS	37.19	14.312
DF	47.383	39.998
EB	33.761	21.694
ECR	46.976	24.205
FMN	89.815	67.078
JAA	28.278	23.249
JAM	29.147	18.798
JBAD	25.892	14.971
JCC	28.137	16.3
JJM	25.192	26.999
JLS	55.947	47.514
JorLS	47.402	36.746
LCSC	40.153	13.393
LFCW	79.117	68.547
LFN	159.88	167.2
MF	55.392	29.615
MM	36.99	16.013
PC	60.643	46.558
RBFV	30.913	18.056
RMS	76.84	56.61
RTA	56.868	37.075
RTB	50.002	29.301
SAG	28.256	26.782
WJBS	29.801	21.572
Média	<i>50.115</i>	<i>36.719</i>
SD	<i>28.870</i>	<i>31.430</i>

Tabela 7- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo saudável, na posição supina (n = 25).

Voluntário	RMSM	RMSSD
AJB	76.576	67.984
AVS	18.583	21.281
DF	57.938	60.208
EB	21.164	44.933
ECR	31.227	55.399
FMN	48.364	55.488
JAA	23.388	25.343
JAM	15.718	20.452
JBAD	23.075	24.447
JCC	15.549	27.88
JJM	30.58	44.825
JLS	44.795	45.588
JorLS	26.987	36.686
LCSC	16.981	30.618
LFCW	47.537	53.441
LFN	173.33	124.72
MF	55.985	57.158
MM	13.634	18.466
PC	95.489	82.765
RBFV	20.801	27.825
RMS	75.628	77.489
RTA	42.479	56.36
RTB	49.98	60.566
SAG	26.082	29.821
WJBS	20.679	24.341
Média	46.963	42.901
SD	24.587	34.848

Tabela 8- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo chagásico, na posição sentada (n = 23).

Voluntário	RMSM	RMSSD
AAP	31.894	25.118
ACM	19.906	28.251
AFB	20.304	16.119
AVMR	22.451	21.582
CRPS	47.13	56.025
DJRS	55.742	97.563
EGP	30.11	26.03
FGS	12.158	55.258
GGF	23.536	90.493
GLC	64.481	48.686
HBS	18.651	18.375
JBP	25.792	16.541
JGC	38.642	37.316
JMSS	37.007	24.313
JRS	83.765	23.717
LUC	26.174	22.426
MBS	18.204	11.683
MPT	19.359	17.245
NBJ	16.133	14.269
NCS	10.608	53.096
OLS	21.805	11.646
PFC	29.323	28.122
VMD	34.325	27.781
Média	30.760	33.550
SD	17.621	23.382

Tabela 9- Valores dos índices de variabilidade dos intervalos RR (ms) (RMSM e RMSSD) no grupo chagásico, na posição supina (n = 24).

Voluntário	RMSM	RMSSD
AAP	36.663	29.016
ACM	16.81	21.472
AFB	46.489	17.695
AVMR	27.477	31.367
CRPS	49.023	58.623
DJRS	67.829	48.068
EGP	28.473	21.909
FGS	90.311	73.204
GGF	25.294	17.978
GLC	70.074	53.248
HBS	23.553	15.556
JAAP	19.92	94.304
JBP	26.315	17.16
JGC	22.155	15.338
JMSS	19.425	16.289
JRS	11.344	37.617
LUC	51.009	50.199
MBS	26.363	20.46
MPT	32.576	24.926
NBJ	43.81	32.632
NCS	60.778	41.567
OLS	35.573	20.67
PFC	36.987	35.582
VMD	26.028	20.746
Média	37.261	33.984
SD	19.410	20.267

ANEXO VIII

Valores do delta e do índice de Valsalva encontrados nos grupos estudados.

Tabela 10- Valores do delta e índice de Valsalva no grupo saudável (n = 17).

Voluntário	Delta	Índice
ERA	35	1.71
AJB	58	2.19
DF	30	1.53
EB	44	1.74
JAM	52	1.87
JBAD	56	2.02
JCC	72	2.46
JJM	33	1.69
JLS	35	1.78
JorLS	43	1.83
MF	77	2.74
MJS	67	2.26
MM	53	2.19
PC	51	2.06
RTB	46	1.84
SAG	65	2.31
WJBS	25	1.43
Média	49,52	1,97
SD	15,21	0,51

Tabela 11- Valores do delta e índice de Valsalva no grupo chagásico (n = 23).

Voluntário	Delta	Índice
AFB	61	2.22
ACM	21	1.39
AVMR	82	3.00
AAP	63	2.29
CRPS	74	2.72
DJRS	22	1.27
FGS	17	1.27
GGF	43	1.91
GLC	30	1.67
HBS	22	1.39
JRS	12	1.18
JBP	33	1.80
JAAP	98	2.78
JCG	27	1.55
JMSS	37	1.93
LUC	29	1.56
MBS	46	1.84
MPT	26	1.47
NCS	22	1.28
OLS	40	1.78
PFC	30	1.60
VMD	43	2.00
<i>Média</i>	<i>39,90</i>	<i>1,81</i>
<i>SD</i>	<i>22,57</i>	<i>0,51</i>

ANEXO IX

Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O₂ (ml/mim) e potência (Watts), obtidos durante o protocolo contínuo, representados para cada voluntário nas seis condições em que foram determinados.

Tabela 12- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (L-Q V SLOPE) nos pacientes chagásicos estudados (n=24).

	MV	MA	M L-L VCO_2	M L-Q VCO_2	M L-L V-SLOPE	M L-Q V-SLOPE
	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)
Voluntário	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$
AAP	1141	666	1241	1241	1156	1156
ACM	1359	836	1405	1405	*	1457
AFB	1308	1308	1242	1372	1918	1589
AVMR	1044	1208	1807	1807	*	*
CRPS	1060	1060	725	725	677	725
DJRS	1153	997	1204	1003	1111	1111
EGP	889	928	*	*	1234	1234
FGS	1039	796	1193	1193	1342	1342
GGF	681	492	1103	926	967	967
GLC	1458	1209	1167	1167	1261	997
HBS	671	607	651	581	712	606
JAAP	915	1023	1523	*	1630	1630
JBP	1219	1120	1180	1180	1338	1338
JCG	1568	1502	1485	1485	1674	1674
JMSS	1268	988	*	*	1243	1243
JRS	963	967	1465	1465	1322	1322
LUC	598	445	747	*	945	945
MBS	1023	1038	1039	*	1151	1151
MPT	1047	563	991	*	1158	1152
NBJ	646	457	910	910	696	700
NCS	923	875	949	949	1711	1711
OLS	1298	1257	1278	1278	1541	1541
PFC	1362	1320	1252	1252	1327	1361
VMD	947	910	1096	1096	1386	1386
<i>Média</i>	<i>1065,83</i>	<i>940,50</i>	<i>1166,05</i>	<i>1168,61</i>	<i>1250,00</i>	<i>1232,09</i>
<i>SD</i>	<i>261,39</i>	<i>291,46</i>	<i>278,07</i>	<i>293,70</i>	<i>327,91</i>	<i>309,09</i>

*Casos em que não foi possível a determinação do LAV

Tabela 13- Valores do limiar de anaerbiose ventilatório, expressos em potência (Watts), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L $\dot{V}CO_2$), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q $\dot{V}CO_2$), linear-linear V-SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V-SLOPE (L-Q V SLOPE) nos pacientes chagásicos estudados (n=24).

	MV	MA	M L-L $\dot{V}CO_2$	M L-Q $\dot{V}CO_2$	M L-L V-SLOPE	M L-Q V-SLOPE
	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)
Voluntário	Watts	Watts	Watts	Watts	Watts	Watts
AAP	101	28	106	106	98	98
ACM	112	65	121	121	*	132
AFB	101	101	96	129	170	130
AVMR	86	99	164	164	*	*
CRPS	85	85	50	50	45	50
DJRS	89	85	85	84	93	93
EGP	73	72	*	*	99	99
FGS	77	49	97	97	106	106
GGF	49	16	95	70	74	74
GLC	127	104	99	99	106	85
HBS	50	40	48	39	54	41
JAAP	67	76	144	*	151	151
JBP	101	96	99	99	111	111
JCG	106	106	105	105	111	111
JMSS	98	84	*	*	103	103
JRS	67	68	116	116	101	101
LUC	35	12	57	*	78	78
MBS	82	89	88	*	97	97
MPT	83	27	76	*	94	91
NBJ	41	23	78	78	44	45
NCS	77	73	77	77	105	105
OLS	116	114	115	115	136	136
PFC	101	102	97	97	101	103
VMD	76	73	93	93	121	121
<i>Média</i>	<i>83,33</i>	<i>70,29</i>	<i>95,73</i>	<i>96,61</i>	<i>99,91</i>	<i>98,30</i>
<i>SD</i>	<i>23,78</i>	<i>31,22</i>	<i>27,37</i>	<i>28,87</i>	<i>30,18</i>	<i>27,84</i>

*Casos em que não foi possível a determinação do LAV

Tabela 14- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L VCO_2), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q VCO_2), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (LIN-QUA V SLOPE) voluntários saudáveis estudados (n=27).

	MV	MA	M L-L VCO_2	M L-Q VCO_2	M L-L V-SLOPE	M L-Q V-SLOPE
	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)
Voluntário	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$
AJB	1578	1631	1754	1534	1668	1668
ERA	1196	1041	1202	1150	1320	1291
AVS	1010	852	906	1161	1258	1258
DF	1101	1189	703	703	1036	*
EB	612	567	665	665	708	708
ECR	1046	1310	1225	1055	1288	1104
FMN	1348	895	2016	2016	1536	1536
JAA	708	542	*	678	*	*
JAM	1027	1071	*	*	*	*
JBAD	1732	1732	1543	*	1768	1768
JCC	831	885	1325	1242	1142	*
JCZ	1172	1096	885	885	998	998
JJM	1002	982	877	877	1396	1396
JLS	895	896	902	902	1278	*
JorLS	876	1007	942	*	957	1110
LCSC	872	797	916	837	837	837
LFCW	1218	989	1113	1113	1344	1333
LFN	1051	741	1165	1263	1038	954
MF	1365	1325	1199	1199	1199	1405
MM	669	596	*	*	819	819
PC	1219	1217	962	995	1642	1465
RBFV	1524	1504	1239	1239	1699	1699
RMS	924	790	935	1008	958	802
RTA	1618	1299	2114	2114	*	*
RTB	1525	1206	1585	1585	1721	1721
SAG	984	996	819	1014	1053	1053
WJBS	1024	684	806	749	1202	1119
<i>Média</i>	<i>1115,81</i>	<i>1031,11</i>	<i>1158,25</i>	<i>1129,74</i>	<i>1244,38</i>	<i>1240,19</i>
<i>SD</i>	<i>297,22</i>	<i>307,87</i>	<i>392,61</i>	<i>383,41</i>	<i>307,12</i>	<i>327,51</i>

*Casos em que não foi possível a determinação do LAV

Tabela 15- Valores do limiar de anaerobiose ventilatório, expressos em potência (Watts), medidos pelos métodos: visual (MV), automático (MA), linear-linear $\dot{V}CO_2$ (L-L $\dot{V}CO_2$), linear-quadrático $\dot{V}CO_2$ (L-Q $\dot{V}CO_2$), linear-linear V SLOPE (L-L V SLOPE) e linear-quadrático V SLOPE (L-Q V SLOPE) nos voluntários saudáveis estudados (n=27).

	MV	MA	M L-L $\dot{V}CO_2$	M L-Q $\dot{V}CO_2$	M L-L V-SLOPE	M L-Q V-SLOPE
	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)	Potência (Watts)
Voluntário	Watts	Watts	Watts	Watts	Watts	Watts
AJB	93	98	106	87	98	98
ERA	111	103	112	108	123	119
AVS	84	54	61	87	95	95
DF	89	99	58	58	85	*
EB	48	39	55	55	60	60
ECR	82	112	106	83	111	89
FMN	111	79	200	200	130	130
JAA	61	39	*	57	*	*
JAM	78	72	*	*	*	*
JBAD	131	131	117	*	132	132
JCC	65	67	115	108	97	*
JCZ	89	77	61	61	73	73
JJM	86	85	76	76	124	124
JLS	73	76	72	72	113	*
JorLS	69	83	76	*	79	96
LCSC	81	75	86	78	78	78
LFCW	88	78	86	86	103	100
LFN	94	59	107	117	91	82
MF	112	110	95	95	95	113
MM	57	50	*	*	70	70
PC	97	97	79	82	145	126
RBFV	125	126	101	101	137	137
RMS	65	53	70	77	72	52
RTA	141	98	194	194	*	*
RTB	128	101	131	81	143	143
SAG	70	72	52	70	75	75
WJBS	92	35	70	66	105	98
<i>Média</i>	<i>89.63</i>	<i>80.30</i>	<i>95.25</i>	<i>91.26</i>	<i>101.42</i>	<i>99.52</i>
<i>SD</i>	<i>23.87</i>	<i>25.89</i>	<i>38.31</i>	<i>37.31</i>	<i>25.09</i>	<i>26.51</i>

*Casos em que não foi possível a determinação do LAV

ANEXO X

Análise estatística realizada no conjunto de dados do protocolo contínuo pelo Centro de Métodos Quantitativos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

1. Objetivo

Comparar os coeficientes de regressão linear simples entre 6 tipos diferentes de métodos, dentro de cada grupo (saudável ou chagásico) e, também, entre os grupos.

2. Metodologia

Pelo fato de haver dados não-disponíveis (*missing data*), foi preciso realizar uma estimação dos mesmos para que fosse possível efetuar a análise através do *software Winbugs*. Neste caso, somente foi necessária a estimação dos valores da potência (em watts).

Para isto, utilizou-se uma função do *software R*, *mlest*. Esta função encontra as estimativas de máxima verossimilhança para o vetor de médias e para a matriz de variância-covariância, considerando dados provenientes de uma distribuição normal multivariada. Estas estimativas são calculadas por meio de métodos iterativos, que minimizam o negativo do log da verossimilhança (equivalente a maximizar a verossimilhança).

Neste caso, foram estimadas 6 médias (uma para cada método). Assim, onde não constava a informação da potência para determinado método, foi colocada a média respectiva.

Após esta etapa, foi realizada uma análise bayesiana para os dados em questão. Esta consiste na obtenção de medidas resumos ou distribuições *a posteriori* para os parâmetros de interesse. Estas medidas ou distribuições são obtidas combinando informações *a priori* sobre os parâmetros de interesse (distribuição *a priori*) e informações contidas na amostra (função de verossimilhança).

Para a obtenção de amostras da distribuição *a posteriori* conjunta dos parâmetros de interesse, foram utilizados métodos de simulação de Monte Carlo em Cadeias de Markov. Para isso, foram geradas amostras das distribuições condicionais, utilizando o algoritmo *Gibbs Sampling* ou o algoritmo de *Metropolis-Hastings* quando essas distribuições condicionais não são conhecidas.

O modelo proposto considera uma estrutura de correlação *a priori* entre os parâmetros (modelo multivariado). Foram geradas duas cadeias, totalizando 100000 amostras, com “*burn-in*” de 2000 e salto de 20 em cada uma delas.

Para avaliar a convergência dos parâmetros que foram estimados, utilizou-se o diagnóstico de convergência de Gelman e Rubin. A convergência é diagnosticada quando seu valor é próximo de 1.

3. Resultados

A Tabela 1 apresenta as médias estimadas das potências nos dois grupos de interesse.

Tabela 1: Médias estimadas a pelo *software R*.

Métodos	Médias Estimadas	
	Saudável	Chagásico
Visual	89,63	83,33
Automático	80,30	70,29
Linear Linear VCO2	91,47	95,77
Linear Quadrático VCO2	89,65	95,31
Linear Linear V-Slope	101,80	104,07
Linear Quadrático V-Slope	98,96	101,07

A Tabela 2 apresenta as estimativas obtidas pelo *Winbugs* dos coeficientes de regressão e os respectivos intervalos de credibilidade de 95%, para os grupos saudável e chagásico.

Tabela 2: Resultados das estimativas dos parâmetros obtidos pelo Winbugs

Grupo	Método	Parâmetro	Estimativa	Erro-Padrão	IC (95%)	
Saudável	Visual	Intercepto	164,50	132,80	-98,54	428,80
		Coef. Angular	10,62	1,43	7,75	13,39
	Automático	Intercepto	244,10	110,80	25,78	463,30
		Coef. Angular	9,81	1,31	7,21	12,42
	ML-L VCO2	Intercepto	257,20	96,42	67,04	445,30
		Coef. Angular	9,43	0,94	7,57	11,28
	ML-Q VCO2	Intercepto	301,10	114,00	72,22	531,80
		Coef. Angular	9,11	1,16	6,79	11,43
	ML-L V-Slope	Intercepto	170,50	162,00	-141,90	483,20
		Coef. Angular	10,59	1,54	7,62	13,61
	ML-Q V-Slope	Intercepto	175,50	167,80	-150,80	498,60
		Coef. Angular	10,65	1,62	7,49	13,78
Chagásico	Visual	Intercepto	222,10	124,20	-20,54	459,90
		Coef. Angular	10,13	1,41	7,41	12,91
	Automático	Intercepto	220,20	112,70	0,78	439,90
		Coef. Angular	8,58	1,12	6,37	10,80
	ML-L VCO2	Intercepto	195,20	140,60	-81,77	470,90
		Coef. Angular	9,55	1,43	6,66	12,37
	ML-Q VCO2	Intercepto	183,50	140,40	-89,71	459,80
		Coef. Angular	9,54	1,68	6,31	12,89
	ML-L V-Slope	Intercepto	235,30	148,50	-55,67	523,60
		Coef. Angular	9,72	1,33	7,12	12,35
	ML-Q V-Slope	Intercepto	235,90	145,70	-45,04	522,70
		Coef. Angular	9,85	1,46	7,01	12,68

A Tabela 3 apresenta as diferenças estimadas entre os interceptos nos diferentes métodos, dentro de cada grupo.

Tabela 3: Estimativas das diferenças entre interceptos, dentro de cada grupo.

Grupo	Parâmetro	Estimativa	Erro-Padrão	IC (95%)	
Saudável	beta0[2] - beta0[1]	79,66	160,00	-236,60	388,90
	beta0[3] - beta0[1]	92,78	155,00	-217,30	398,10
	beta0[4] - beta0[1]	136,70	166,40	-197,20	464,10
	beta0[5] - beta0[1]	6,01	196,80	-389,80	398,30
	beta0[6] - beta0[1]	11,04	200,40	-382,50	397,40
	beta0[3] - beta0[2]	13,13	139,00	-258,90	285,90
	beta0[4] - beta0[2]	57,01	153,20	-247,50	367,70
	beta0[5] - beta0[2]	-73,65	186,20	-432,10	291,30
	beta0[6] - beta0[2]	-68,62	189,30	-438,10	304,90
	beta0[4] - beta0[3]	43,89	135,90	-219,20	307,60
	beta0[5] - beta0[3]	-86,78	179,50	-442,30	269,50
	beta0[6] - beta0[3]	-81,74	186,00	-450,40	284,30
	beta0[5] - beta0[4]	-130,70	190,90	-508,80	235,70
	beta0[6] - beta0[4]	-125,60	194,50	-500,00	250,10
	beta0[6] - beta0[5]	5,03	192,20	-371,90	382,10
Chagásico	beta0[2] - beta0[1]	-1,90	46,56	-92,87	89,06
	beta0[3] - beta0[1]	-26,84	48,80	-125,20	69,70
	beta0[4] - beta0[1]	-38,57	56,41	-151,50	71,28
	beta0[5] - beta0[1]	13,23	53,90	-93,97	119,20
	beta0[6] - beta0[1]	13,81	52,14	-88,61	116,20
	beta0[3] - beta0[2]	-24,94	55,22	-134,50	85,06
	beta0[4] - beta0[2]	-36,67	61,42	-159,30	83,66
	beta0[5] - beta0[2]	15,13	61,41	-105,30	134,20
	beta0[6] - beta0[2]	15,71	59,81	-101,20	132,70
	beta0[4] - beta0[3]	-11,72	54,78	-119,40	95,86
	beta0[5] - beta0[3]	40,08	51,23	-61,28	141,40
	beta0[6] - beta0[3]	40,65	50,61	-58,15	138,90
	beta0[5] - beta0[4]	51,80	58,55	-64,83	165,10
	beta0[6] - beta0[4]	52,37	58,63	-64,85	165,90
	beta0[6] - beta0[5]	0,57	47,39	-92,07	96,24

Os números entre colchetes referem-se ao tipo de método:

- 1 – Visual;
- 2 – Automático;
- 3 – ML-L VCO₂;
- 4 – ML-Q VCO₂;
- 5 – ML-L V-Slope;
- 6 – ML-Q V-Slope;

A Tabela 4 apresenta as diferenças estimadas entre os coeficientes angulares nos diferentes métodos, dentro de cada grupo.

Tabela 4: Estimativas das diferenças entre coeficientes angulares dentro de cada grupo.

Grupo	Parâmetro	Estimativa	Erro-Padrão	IC (95%)	
Saudável	beta1[2] - beta1[1]	-0,81	1,81	-4,28	2,78
	beta1[3] - beta1[1]	-1,20	1,63	-4,39	2,09
	beta1[4] - beta1[1]	-1,52	1,76	-5,03	1,94
	beta1[5] - beta1[1]	-0,03	1,98	-3,90	3,93
	beta1[6] - beta1[1]	0,03	2,02	-3,91	4,02
	beta1[3] - beta1[2]	-0,39	1,55	-3,47	2,63
	beta1[4] - beta1[2]	-0,70	1,71	-4,13	2,67
	beta1[5] - beta1[2]	0,78	1,92	-2,89	4,54
	beta1[6] - beta1[2]	0,84	1,97	-3,10	4,79
	beta1[4] - beta1[3]	-0,32	1,36	-3,03	2,31
	beta1[5] - beta1[3]	1,17	1,72	-2,21	4,61
	beta1[6] - beta1[3]	1,22	1,80	-2,33	4,69
	beta1[5] - beta1[4]	1,49	1,87	-2,18	5,12
	beta1[6] - beta1[4]	1,54	1,94	-2,25	5,34
	beta1[6] - beta1[5]	0,05	1,85	-3,55	3,64
Chagásico	beta1[2] - beta1[1]	-1,55	1,69	-4,94	1,71
	beta1[3] - beta1[1]	-0,58	1,92	-4,35	3,15
	beta1[4] - beta1[1]	-0,58	2,12	-4,74	3,55
	beta1[5] - beta1[1]	-0,41	1,86	-4,11	3,37
	beta1[6] - beta1[1]	-0,28	1,93	-4,00	3,51
	beta1[3] - beta1[2]	0,96	1,72	-2,39	4,34
	beta1[4] - beta1[2]	0,96	1,95	-2,80	4,83

beta1[5] - beta1[2]	1,14	1,64	-2,04	4,39
beta1[6] - beta1[2]	1,27	1,75	-2,23	4,74
beta1[4] - beta1[3]	0,00	2,01	-3,92	3,95
beta1[5] - beta1[3]	0,18	1,84	-3,49	3,78
beta1[6] - beta1[3]	0,30	1,93	-3,42	4,15
beta1[5] - beta1[4]	0,18	2,03	-3,77	4,16
beta1[6] - beta1[4]	0,31	2,12	-3,74	4,48
beta1[6] - beta1[5]	0,13	1,68	-3,12	3,39

Os números entre colchetes referem-se ao tipo de método:

- 1 – Visual;
- 2 – Automático;
- 3 – ML-L VCO2;
- 4 – ML-Q VCO2;
- 5 – ML-L V-Slope;
- 6 – ML-Q V-Slope;

A Tabela 5 apresenta as diferenças estimadas entre interceptos e coeficientes angulares nos diferentes grupos.

Tabela 5: Diferenças das estimativas dos coeficientes entre os grupos saudável e chagásico.

Método	Parâmetro	Estimativa	Erro-Padrão	IC (95%)	
Visual	Intercepto	57,61	179,80	-300,00	407,50
	Coef. Angular	-0,49	1,98	-4,39	3,51
Automático	Intercepto	92,86	137,20	-180,30	364,70
	Coef. Angular	-1,23	1,68	-4,48	2,12
ML-L VCO2	Intercepto	-6,59	171,70	-349,40	328,40
	Coef. Angular	0,12	1,72	-3,23	3,53
ML-Q VCO2	Intercepto	-63,00	202,90	-461,70	339,30
	Coef. Angular	0,44	2,03	-3,58	4,44
ML-L V-Slope	Intercepto	105,80	214,40	-314,90	534,50
	Coef. Angular	-0,87	2,04	-4,90	3,10
ML-Q V-Slope	Intercepto	87,85	222,90	-349,40	536,70
	Coef. Angular	-0,80	2,17	-5,10	3,54

ANEXO XI

Síntese e um exemplo da análise estatística realizada no conjunto de dados do protocolo descontínuo pelo Centro de Métodos Quantitativos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

1. OBJETIVOS

Verificar se há diferença entre parâmetros de inclinação para cada indivíduo pertencente a amostra.

2. METODOLOGIA

Para avaliar o objetivo proposto foi utilizado o seguinte modelo linear:

$$y_{ij} = \eta_j + \beta_j x_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

onde y_{ij} é a i -ésima observação da variável dependente para a j -ésima carga; η_j é uma constante (um intercepto) para a j -ésima carga; x_{ij} representa o tempo para a i -ésima observação e j -ésima carga; β_j é o efeito de tempo (inclinação) para a j -ésima carga e ε_{ij} é o erro aleatório associado ao modelo. Como nesse caso tem-se uma inclinação (β) associada a cada carga, deve-se considerar a variabilidade e uma possível correlação entre as inclinações, para captar esta variabilidade e essa possível correlação tem-se que o erro aleatório associado ao modelo é distribuído normalmente com média 0 e matriz de variância e covariância seguindo uma estrutura ARH(1) (Auto-Regressiva Heterogênea de ordem 1), ou seja $\varepsilon_{ij} \sim N(0; R)$, onde R é a matriz de variância e covariância ARH(1) e é dada por

$$R = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho & \sigma_1 \sigma_2 \rho^2 & \cdots & \sigma_1 \sigma_j \rho^j \\ & \sigma_2^2 & \sigma_2 \sigma_3 \rho^2 & \cdots & \sigma_2 \sigma_j \rho^2 \\ & & \sigma_3^2 & \cdots & \sigma_3 \sigma_j \rho^2 \\ & & & \ddots & \vdots \\ & & & & \sigma_j^2 \end{bmatrix}$$

Este procedimento foi realizado através do software SAS 9.0 utilizando a PROC MIXED.

3. RESULTADOS CHAGÁSICOS FC

Indivíduo AAP

Tabela 1.1: Estimativas da Inclinação.

Carga	Estimativa da Inclinação	Erro Padrão
1	0,003505	0,001374
2	0,01840	0,001201
3	0,03670	0,001175
4	0,04427	0,001089
5	0,06783	0,001051
6	0,09737	0,000954

Tabela 1.2: Comparações Entre as Inclinações.

Inclinações	Estimativa da Diferença	Erro Padrão	P-Valor
p1 vs p2	-0,01490	0,001826	<0,0001
p1 vs p3	-0,03320	0,001808	<0,0001
p1 vs p4	-0,04076	0,001753	<0,0001
p1 vs p5	-0,06433	0,001730	<0,0001
p1 vs p6	-0,09387	0,001673	<0,0001
p2 vs p3	-0,01830	0,001681	<0,0001
p2 vs p4	-0,02587	0,001621	<0,0001
p2 vs p5	-0,04943	0,001596	<0,0001
p2 vs p6	-0,07897	0,001534	<0,0001
p3 vs p4	-0,00757	0,001602	<0,0001
p3 vs p5	-0,03113	0,001577	<0,0001
p3 vs p6	-0,06067	0,001514	<0,0001
p4 vs p5	-0,02357	0,001513	<0,0001
p4 vs p6	-0,05311	0,001448	<0,0001
p5 vs p6	-0,02954	0,001420	<0,0001