

Ajustes cardiorrespiratórios durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória: influência do tempo da manobra sobre o volume minuto, fração expirada de CO₂ e variabilidade da frequência cardíaca

Cardiorespiratory adjustments during the accentuation of respiratory sinus arrhythmia: influence from time of maneuver on minute volume, fraction of expired CO₂, and heart rate variability

Ajustes cardiorrespiratorios durante la maniobra de acentuación de la arritmia sinusal respiratoria: influencia del tiempo de maniobra sobre el volumen minuto, fracción expirada de CO₂ y variabilidad de la frecuencia cardiaca

Alexandre Fenley^{1,2}, Leonardo da Costa Silva^{1,2}, Hugo Valverde Reis^{1,2}, Luciana Malosá Sampaio³, Audrey Borghi-Silva⁴, Michel Silva Reis^{1,2}

RESUMO | A frequência cardíaca sofre variações durante o ciclo respiratório, fenômeno conhecido como arritmia sinusal respiratória. A manobra para acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) consiste em manter ventilação educada com uma frequência respiratória de seis ciclos por minuto com relação tempo inspiração/expiração (TI:TE) de 1:1. Este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento do volume minuto, da fração expirada de CO₂ (FeCO₂ infere sobre PaCO₂) e do controle autonômico da frequência cardíaca durante a M-ASR com duração maior do que 90s. Foram avaliados 16 homens jovens saudáveis (de 18 a 25 anos). Todos foram orientados a realizar inspirações e expirações lentas com duração de 10 segundos por ciclo, TI:TE de 1:1 e consequente frequência respiratória de seis incursões por minuto, durante quatro minutos. Durante a avaliação foi coletada a frequência cardíaca (FC) batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro, o volume minuto (VM) e a FeCO₂ através de um ergoespirômetro. Para análise estatística empregou-se ANOVA one-way (com post-hoc de Tukey)

ou teste de Kruskal-Wallis (com post-hoc de Dunn) quando conveniente ($p < 0,05$). Durante a M-ASR, a FeCO₂, o VM e os índices do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) não sofreram alterações significativas ao longo do tempo. A realização da M-ASR em jovens saudáveis, por mais de 90 segundos, pode ser executada com segurança, sem o risco de hipocapnia e sem a interferência das alterações de FeCO₂ nos índices do domínio do tempo da análise de VFC da M-ASR.

Descritores | Frequência Cardíaca; Arritmia Sinusal Respiratória; Homens; Voluntários Saudáveis.

ABSTRACT | Heart rate (HR) fluctuate during the respiratory cycle. This phenomenon is known as respiratory sinus arrhythmia. The deep breathing test is to keep a paced breathing in six breathing per minute and I:E relationship 1:1. The purpose of this study is to access minute volume, expired fraction of carbon dioxide (EFCO₂) and autonomic control of heart rate during deep breathing test longer than 90 seconds. Sixteen young healthy male

Estudo realizado pelo Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE) - Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Educação Física e Medicina (Cardiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE), Departamento de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Educação Física e Medicina, Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) - São Carlos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Michel Silva Reis - Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, s/n, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, 8º andar, ala E, sala 3 (8E-03), Ilha do Fundão - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - CEP: 21941-913
Telefone: (+55 21) 2562-2223 - E-mail: msreis@hucff.ufrj.br - Fonte de financiamento: Fundação Carlos Chagas de Apoio da Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, processo: E-26/110.878/2013) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo: 487375/2012-2) - Conflito de interesse: Nada a declarar
Apresentação: maio 2015 - Aceito para publicação: mar. 2016 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro nº 970.098/2015.

(18 – 25 years old) were assessed. The subjects were instructed to perform inspirations and expirations with duration of 10 seconds per cycle, I:E = 1:1, and consequently respiratory rate of 6 cycles per minute, for about four minutes with one minute after and before, totaling six minutes. HR was recorded beat-to-beat using a cardio frequencimeter; MV and EFCO₂ was measured and recorded using a mobile ergoespirometer. To analyse statistics differences, ANOVA one way (Tuckey post-hoc) and Kruskall Wallis (Dunn post-hoc) were used (p<0.05). When deep breathing test in course, EFCO₂, MV and time domain heart rate variability shows no statistics difference over time. To perform deep breathing test in young healthy male, longer than 90 seconds, can be safety, without risks of hypocapnia and no interference from EFCO₂ changes in time domain heart rate variability analysis of M-RSA.

Keywords | Heart Rate; Respiratory Sinus Arrhythmia; Men; Healthy Volunteers.

RESUMEN | La frecuencia cardíaca sufre oscilaciones durante el ciclo respiratorio, fenómeno conocido como arritmia sinusal respiratoria. La maniobra para acentuación de la arritmia sinusal respiratoria (M-ASR) consiste en mantener ventilación educada con frecuencia respiratoria de seis ciclos por minuto con relación al tiempo inspiración/expiración (TI:TE) de 1:1. En este estudio

se propone a evaluar la conducta del volumen minuto, de la fracción expirada de CO₂ (FeCO₂ infiere sobre el PaCO₂) y el control autonómico de la frecuencia cardíaca durante la M-ASR con duración mayor de 90s. Se evaluaron 16 varones jóvenes sanos (de 18 a 25 años de edad). Se les orientaron para que realizasen inspiraciones y espiraciones pausadas de 10 segundos de duración por ciclo, TI:TE de 1:1, y consecuente frecuencia respiratoria de seis incursiones por minuto, durante cuatro minutos. Durante la evaluación se recolectaron la frecuencia cardíaca (FC), latido a latido a través de un monitor de frecuencia cardíaca, el volumen minuto (VM) y la FeCO₂ mediante un ergoespirómetro. Para el análisis estadístico se empleó ANOVA one-way (con post-hoc de Tukey) o test de Kruskal-Wallis (con post-hoc de Dunn) cuando necesario (p<0,05). Durante la M-ASR, la FeCO₂, el VM y los índices del dominio del tiempo para la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) no presentaron alteraciones significativas al largo del tiempo. Puede ejecutarse con seguridad la realización de la M-ASR en jóvenes sanos por más de 90 segundos, sin riesgo de hipocapnia y sin interferencia de las alteraciones de la FeCO₂ en los índices del dominio del tiempo para analizar la VFC de la M-ASR.

Palabras clave | Frecuencia Cardíaca; Arritmia Sinusal Respiratoria; Hombres; Voluntarios Sanos.

INTRODUÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta simples, rápida e de baixo custo para avaliar a integridade e os ajustes do sistema nervoso autonômico (SNA). Ela é capaz de fornecer subsídios para a interpretação do balanço simpato-vagal por meio de análises executadas no domínio do tempo, análise espectral e análise não linear^{1,2}. Alguns protocolos específicos permitem medir separadamente a influência do SNA simpático e parassimpático na modulação autonômica da frequência cardíaca (FC)³⁻⁵.

A manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) tem sido utilizada para avaliar a modulação parassimpática sobre o controle autonômico da FC em pacientes com disfunções cardiorrespiratórias e metabólicas crônicas⁶⁻⁸. Além disso, também tem sido aplicada como estratégia terapêutica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica³, doença pulmonar obstrutiva crônica⁴, diabetes mellitus⁵ e insuficiência cardíaca crônica⁶ com objetivo de melhorar o balanço simpato-vagal. A M-ASR consiste em manter a ventilação

com uma frequência respiratória de 5 a 6 ciclos por minuto com uma relação inspiração/expiração de 1:1⁷.

Durante os ciclos respiratórios a FC sofre variações durante as fases inspiratória e expiratória⁸. Esse fenômeno é conhecido como arritmia sinusal respiratória (ASR)⁹⁻¹¹. Durante a fase inspiratória, ocorre inibição do SNA parassimpático e consequente aumento da FC, e durante a fase expiratória, a retomada do SNA parassimpático e redução da FC⁹. Por esse motivo, a aplicação da M-ASR para avaliação da integridade vagal e como intervenção terapêutica tem sido amplamente estudada. Por outro lado, a literatura é incipiente em relação às implicações a modulação autonômica parassimpática no volume minuto (VM) e na pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) durante a M-ASR.

Nesse contexto, este estudo se propõe a avaliar o comportamento do VM, da fração expirada de CO₂ (FeCO₂, que permite inferir sobre a PaCO₂) e o controle autonômico da FC durante a M-ASR. A hipótese é de que não haverá alteração do VM e da FeCO₂, pois mesmo que haja aumento do volume corrente durante a M-ASR, a frequência respiratória se manterá reduzida, variando pouco

o VM sem alterações na FeCO_2 e, conseqüentemente, na modulação autonômica da FC durante a M-ASR.

METODOLOGIA

Amostra

Estudo observacional e transversal no qual foram selecionados 16 jovens do gênero masculino e saudáveis. Como critérios de inclusão, os voluntários deveriam apresentar faixa etária entre 18 e 25 anos e ser do gênero masculino. Foram excluídos os indivíduos tabagistas, usuários de drogas ilícitas e medicamentos, doença cardiopulmonar, musculoesquelética, neurológica, autoimune e/ou metabólica conhecidas. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) sob parecer n° 970.098/2015. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolo experimental

Os voluntários receberam um formulário com orientações para que se preparassem na véspera e no dia das avaliações. Foram instruídos com relação a não ingestão de bebidas estimulantes (café, guaraná, refrigerantes, energéticos e chás), não realização de atividades físicas vigorosas e ter uma noite de sono adequada. A pesquisa foi realizada no Laboratório do Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE) em sala climatizada com temperatura variando entre 22 e 24°C no período entre 9 e 15h. Inicialmente, os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os pesquisadores envolvidos. Antes de iniciar os testes, os voluntários foram avaliados e examinados para a certificação de que as orientações dadas foram rigorosamente seguidas. Os sinais vitais (FC e pressão arterial) foram verificados antes, durante e depois de cada teste.

Para a execução da M-ASR⁷, o voluntário foi instruído, por comando verbal e tátil (com estímulo abdominal), a fazer inspirações pelo nariz e expirações pela boca, de forma profunda e lenta, variando o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total até o volume residual. Cada ciclo foi executado em 10 segundos (cinco segundos para a fase inspiratória e cinco segundos para a fase expiratória), na qual se esperava obter a máxima

ASR. O protocolo teve tempo total de 6 minutos e foi executado da seguinte maneira: 1 minuto em repouso e ventilação espontânea; 4 minutos durante a M-ASR; e 1 minuto em repouso e ventilação espontânea. O protocolo foi executado duas vezes considerando o efeito do aprendizado e selecionado o segundo procedimento.

Durante a M-ASR, a FC instantânea foi coletada, batimento a batimento, por meio de um cardiofrequencímetro (Polar® RS800CX). O cardiofrequencímetro apresenta uma frequência de amostragem de 1.000Hz, fixado por um cinto elástico no terço inferior do esterno e com transmissão simultânea para o relógio onde foram armazenados. Posteriormente, por meio de uma interface USB, os dados foram transportados e armazenados em um notebook (Intel Core i3-2330M) para que fossem analisados no software Polar® Precision Performance. Os dados numéricos dos intervalos R-R foram extraídos e exportados para o Microsoft Excel®, onde foram primeiramente excluídos artefatos e batimentos ectópicos. Em seguida, os dados foram exportados para o software Kubios HRV®, e os trechos de cada minuto da M-ASR foram analisados no domínio do tempo, através da média da FC, média dos iR-R, do desvio-padrão dos intervalos R-R normais (SDNN), que é a raiz quadrada da variância, e a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes (RMSSD)^{1,12}. Em seguida, por meio de outra rotina específica, também desenvolvida no aplicativo MatLab, foram calculados os seguintes índices da FC e dos iR-R obtidos a partir da M-ASR^{4,11}: razão expiração/inspiração(E/I) – média dos maiores valores de iR-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iR-R da fase inspiratória da M-ASR; e a diferença inspiração-expiração (ΔIE) – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR.

O VM e a FeCO_2 foram captadas concomitantemente através do sistema de ergoespirometria VO_{2000} (Medgraphcs). Para isso, o pneumotacômetro de baixo fluxo foi fixado por meio de máscara facial de neoprene com tamanho escolhido de acordo com as características antropométricas de cada indivíduo. Os valores numéricos do VM e FeCO_2 foram exportados para o Microsoft Excel® e então para cada minuto de manobra, foi calculada a média dos valores dessas variáveis durante o minuto correspondente.

Análise estatística

Foi realizado o cálculo amostral a partir da variável de desfecho SDNN de um estudo piloto do nosso laboratório. Dessa forma, para um power de 80%, com tamanho do efeito de 5 e alfa de 5% foi determinado a necessidade de 12 indivíduos (GPower 3.0.1.0 for windows). Na análise estatística, os dados foram submetidos ao teste de normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e de homogeneidade (teste de Levene). Na sequência, foi empregado o ANOVA one way (com post-hoc de Tukey) para as variáveis com distribuição normal, e o teste de Kruskal Wallis (com post-hoc de Dunn) para as variáveis que não apresentaram distribuição normal. Todas as medidas são expressas em média \pm DP. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com o software SigmaPlot for windows versão 11.0.

RESULTADOS

Foram avaliados 16 voluntários saudáveis. A Tabela 1 apresenta os dados demográficos e antropométricos dos voluntários estudados. A amostra de indivíduos tem uma distribuição demográfica (idade) e antropométrica normal.

A Tabela 2 apresenta a média (\pm DP) dos valores de VE, FeCO₂, FC, e índices do domínio do tempo da VFC dos indivíduos avaliados. Não houve diferença destas variáveis, independente do tempo de execução da manobra.

Tabela 1. Características dos participantes

	Voluntários (n=16)
Idade (anos)	22,4 \pm 1,26
Estatura (m)	1,77 \pm 0,07
Massa corporal (kg)	76,2 \pm 9,6
IMC (kg/m ²)	24,4 \pm 3,07

Valores em média \pm DP; IMC: índice de massa corporal

Tabela 2. Variáveis ventilatórias e variabilidade de frequência cardíaca obtidos durante a M-RSA

	Pré-M-ASR	1º min	2º min	3º min	4º min
VM (l/min)	6 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 3	6 \pm 3	7 \pm 3
FeCO ₂ (%)	4 \pm 1				
FC (bpm)	64 \pm 10	63 \pm 10	62 \pm 10	64 \pm 11	63 \pm 10
Média R-R (ms)	966 \pm 140	922 \pm 255	997 \pm 152	977 \pm 147	986 \pm 143
SDNN (ms)	69 \pm 29	102 \pm 38	98 \pm 35	95 \pm 36	99 \pm 35
RMSSD (ms)	73 \pm 37	90 \pm 43	80 \pm 36	73 \pm 34	78 \pm 39
Δ IE (bpm)	---	18 \pm 7,3	18 \pm 7,2	17 \pm 7,6	18 \pm 6,8
Razão E/I	---	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2

Valores em média \pm DP;

VM: Volume minuto; FeCO₂: fração expirada de CO₂; FC: frequência cardíaca; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; Δ IE: delta inspiração-expiração em bpm; Razão E/I: razão expiração/inspiração. ANOVA one-way com $p > 0,05$

DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo mostraram que, durante a M-ASR, a FeCO₂, o VM e os índices do domínio do tempo da VFC não sofreram alterações significativas ao longo do tempo. Em comparação ao minuto que precede a manobra, não há diferença estatística significativa nos valores de FeCO₂ e VM, assim como nos índices do domínio do tempo da VFC.

A M-ASR permite avaliar a modulação parassimpática sobre o controle autonômico da FC² além de ser aplicada como estratégia terapêutica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica³, doença pulmonar obstrutiva crônica⁴, diabetes mellitus⁵ e insuficiência cardíaca crônica⁶. Neste estudo avaliamos a modulação parassimpática sobre o controle autonômico da FC de jovens saudáveis e o comportamento da FeCO₂ e VM no início, durante e no final da manobra de arritmia sinusal respiratória.

Diante do exposto, uma das grandes questões deste trabalho se refere às incertezas da influência do tempo da M-ASR na resposta da VFC. Isso porque, a literatura é inconsistente se as respostas das variáveis ventilatórias determinadas pela variação do volume pulmonar, em protocolos em que a frequência respiratória é controlada, podem gerar repercussões nos ajustes cardiovasculares. Essas respostas podem ser determinadas pelo comando central e impulsos aferentes periférico, tais como quimioceptores^{13,14}, ao longo da execução da M-ASR. Nesse sentido, Guillén-Mandujano et al.¹⁵ avaliaram a influência de diferentes frequências respiratórias e volumes pulmonares sobre a M-ASR, mostraram que ambas as condições são capazes de determinarem ajustes cardiovasculares de forma independente. Curiosamente, Shields² sugeriu que um dos fatores que pode reduzir a VFC durante a M-ASR executada com duração maior do que 90 segundos é a possibilidade de induzir hipocapnia. No entanto, neste estudo, a M-ASR foi realizada durante 240 segundos e, independente do seu tempo de execução, os índices do domínio do tempo da VFC, o VM e a FeCO₂ mantiveram-se constantes no período pré-manobra até o quarto minuto de manobra.

Esses resultados podem ser atribuídos ao fato de o protocolo de respiração educada para a execução da M-ASR, utilizado neste estudo, possuir uma FR baixa com um tempo expiratório alto, o que garante FeCO₂ constante. Condição que foi confirmada no estudo de Lopes et al.¹⁶, que avaliou indivíduos saudáveis em seis padrões de respiração educada diferentes: duas com

relações de tempo inspiratório/expiratório (TI:TE) diferentes (de 1:1 e de 1:2) para cada FR fixa de 6, 12 e 20 incursões por minuto. Para cada FR fixa, um VC-alvo foi determinado. Como resultado, foi observado que os efeitos da TI:TE sobre a ASR são dependentes da FR, e esses efeitos são mais acentuados nas FR mais baixas e com TE maiores. Considerando que neste estudo o TE foi de 5 segundos, é possível que isso tenha garantido a manutenção da $FeCO_2$ constante.

Em 2004, Cooper et al.¹⁷ avaliaram 12 indivíduos normais, não anestesiados, em situações de normocapnia e hipocapnia durante hiperventilação mecânica com pressão positiva. Em normocapnia, na amplitude da ASR durante a hiperventilação por pressão positiva (138 ± 21 ms) não foram observadas diferenças significativas da amplitude da ASR em eupneia. Durante a mesma hiperventilação por pressão positiva, mas em hipocapnia, a amplitude da ASR reduziu significativamente (40 ± 5 ms). Em nosso estudo, a manutenção da M-ASR por mais de 90 segundos não alterou a $FeCO_2$, fato que provavelmente contribuiu para ausência de alteração das variáveis da VFC no domínio do tempo durante a M-ASR.

Os estudos da M-ASR têm especial importância para a fisioterapia cardiorrespiratória. Considerando que a M-ASR pode ser aplicada para avaliação da modulação vagal e como estratégia terapêutica do balaço simpátovagal, a compreensão dos seus mecanismos garantirá um manuseio mais seguro e adequado, evitando assim o uso inadvertido.

Como limitações deste estudo, a mensuração da $FeCO_2$ durante a M-ASR foi realizada de forma não invasiva, com a análise de gases expirados, portanto, nossos resultados devem ser limitados para análises não invasivas da $PaCO_2$. Nesse sentido, uma análise invasiva direta da $PaCO_2$ poderia confirmar nossos resultados em estudos futuros. Além disso, seria importante a coleta com sistemas que permitam a mensuração do volume corrente durante a M-ASR. Neste estudo, os resultados se aplicam somente a indivíduos saudáveis. Entretanto, estudos futuros com pacientes com disfunções cardiorrespiratórias devem ser encorajados.

CONCLUSÃO

Durante a realização da M-ASR em indivíduos jovens saudáveis, por mais de 90 segundos, a $FeCO_2$ e os índices do domínio do tempo da VFC não foram

alterados. Este estudo apresentou informações iniciais para a execução segura da ventilação espontânea de forma controlada, seja para a M-ASR na avaliação da modulação parassimpática, ou para sua aplicação terapêutica. Por fim, estudos futuros com pacientes com disfunções cardiorrespiratórias são factíveis para um maior entendimento dos mecanismos dessa manobra.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Fundação Carlos Chagas de Apoio da Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio financeiro, e aos colegas do Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiopulmonar (GECARE) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

REFERÊNCIAS

1. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
2. Shields RW. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 2):S37-40.
3. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714-8.
4. Reis MS, Arena R, Deus AP, Simões RP, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(4):369-75.
5. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Sandelin A, Forsblom C, Groop PH, Group FS. Baroreflex sensitivity and its response to deep breathing predict increase in blood pressure in type 1 diabetes in a 5-year follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2424-30.
6. Reis MS, Deus AP, Simões RP, Aniceto IA, Catai AM, Borghi-Silva A. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(2):106-13.
7. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 2):H33-40.

8. Moreira GL, Ramos EMC, Vanderlei LCM, Ramos D, Manzano BM, Fosco LC. Efeito da técnica de oscilação oral de alta frequência aplicada em diferentes pressões expiratórias sobre a função autonômica do coração e os parâmetros cardiorrespiratórios. *Fisioter Pesq*. 2009;16(2):113-9.
9. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(2):728-34.
10. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241(4):H620-9.
11. Reis MS, Arena R, Archiza B, de Toledo CF, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure. *Physiother Res Int*. 2014;19(1):16-24.
12. Caetano J, Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med*. 2015.
13. Williamson JW. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Exp Physiol*. 2010;95(11):1043-8.
14. Mitchell JH. Neural control of the circulation during exercise: insights from the 1970-1971 Oxford studies. *Exp Physiol*. 2012;97(1):14-9.
15. Guillén-Mandujano A, Carrasco-Sosa S. Additive effect of simultaneously varying respiratory frequency and tidal volume on respiratory sinus arrhythmia. *Auton Neurosci*. 2014;186:69-76.
16. Lopes TC, Beda A, Granja-Filho PC, Jandre FC, Giannella-Neto A. Cardio-respiratory interactions and relocation of heartbeats within the respiratory cycle during spontaneous and paced breathing. *Physiol Meas*. 2011;32(9):1389-401.
17. Cooper HE, Clutton-Brock TH, Parkes MJ. Contribution of the respiratory rhythm to sinus arrhythmia in normal unanesthetized subjects during positive-pressure mechanical hyperventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(1):H402-11.