

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

PATRÍCIA FARIA CAMARGO

**RESPOSTAS CINÉTICAS DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA FASE DE
RECUPERAÇÃO DE EXERCÍCIO SUBMÁXIMO EM PACIENTES COM
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O IMPACTO DA
SOBREPOSIÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA CAPACIDADE
FUNCIONAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM
SEGUIMENTO DE UM ANO**

SÃO CARLOS

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

PATRÍCIA FARIA CAMARGO

**RESPOSTAS CINÉTICAS DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA FASE DE
RECUPERAÇÃO DE EXERCÍCIO SUBMÁXIMO EM PACIENTES COM
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O IMPACTO DA
SOBREPOSIÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA CAPACIDADE
FUNCIONAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM
SEGUIMENTO DE UM ANO**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora em Fisioterapia – área de concentração: Fisioterapia e Desempenho Funcional.

Orientadora: Profa. Dra. Audrey Borghi Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Luciana Ditomaso-Luporini

SÃO CARLOS

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Patricia Faria Camargo, realizada em 25/02/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (UFSCar)

Prof. Dr. Michel Silva Reis (UFRJ)

Profa. Dra. Renata Trimer (UNISC)

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Prof. Dr. Victor Zuniga Dourado (UNIFESP)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Projeto desenvolvido com apoio financeiro CAPES (001) e FAPESP (2015/26501-1 e 2018/00860-3).

Dedico este trabalho a Deus, princípio e fim de tudo.
Aos meus pais, Nilva e Durvalino, e irmã Bianca, por todo amor, incentivo e apoio.
Às minhas avós, Maria Rosa e Alaíde (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Acredito ser esta a mais embaraçosa parte de qualquer trabalho a ser escrito. Muito provavelmente, porque a vida não se coloca em uma análise de regressão e não é pelo valor p que descobrimos a significância das pessoas na nossa trajetória.

Agradeço a Deus pelo dom da vida. Agradeço pelo amor e cuidado com que me cerca em cada detalhe da vida, em cada momento que pensei ser impossível; pela beleza e delicadeza dos milagres que vejo acontecerem em mim e ao meu redor. Agradeço por me ensinar a sabedoria e a profundidade do silêncio em situações nas quais o sentimento era de explosão.

Agradeço aos meus pais — Nilva e Durvalino — e irmã Bianca, pois certamente a conclusão deste trabalho vem de oportunidades que me deram para realizar os meus sonhos, abraçando forte e incansavelmente as minhas causas e proporcionando-me uma formação acadêmica e pessoal de qualidade, com amor incondicional dispensado. Quantas renúncias!

À minha orientadora, profa. Dra. Audrey Borghi Silva, por ter me aberto as portas de seu laboratório de pesquisa, pela orientação, dedicação e convivência nesses quatro anos de ensino e pesquisa. Obrigada por ter depositado em mim a confiança para a realização deste trabalho e, principalmente, ter me incentivado em cada detalhe e cobranças nos momentos de discussão sobre o projeto de pesquisa e suas infinitas possibilidades de análises, interpretação e resultados. Como a profa. Luciana e eu sempre conversamos, sua ousadia científica muito nos ensina e inspira!

À profa. Dra. Luciana Ditomaso-Luporini, pela co-orientação do trabalho e contribuição à minha formação, não só acadêmica, mas pessoal também. Sou imensamente grata pelo apoio, carinho, cuidado e pelas as valiosas considerações e conhecimento compartilhados desde o início. Certamente, vimos juntas meu crescimento científico, profissional e pessoal. Todavia, resumi-la em, apenas, minha co-orientadora, é muito pouco. Tenho a plena certeza de que ela sabe e compreende bem a importância que teve e tem para mim, não só para a realização deste trabalho, mas em tantas outras vezes em que nada dava certo, e eu precisava, não somente de orientação técnica, mas de colo. “Ainda a coloco em um potinho e levo para casa!” Lu, obrigada por tanto e tanto!

A toda equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), em especial aos que, efetivamente, estiveram mais próximos na atuação deste trabalho, nas angústias, alegrias e comemorações: Luiz Carlos Soares de Carvalho-Jr, Guilherme

Peixoto Tinoco Arêas, Cássia da Luz Goulart, Natália Barbosa Tossini, Rayane Sebold, Polliana Batista dos Santos, Renan Shida Marinho e Flávia Cristina Rossi Caruso Bonjorno. Sem sombra de dúvidas, tivemos momentos de muito aprendizado juntos. Agradeço, ainda, aos demais colegas que colaboraram com meu crescimento profissional e permitiram-me agradáveis momentos de convívio em nossas discussões científicas, conversas corriqueiras e inúmeros momentos de “terapia”: Larissa Delgado André, Paula Angélica Ricci, Erika Zavaglia Kabbach, Débora Mayumi Kawakami, Nathany Souza Schafausser, Alessandro Domingues Heubel, Cláudio Donisete da Silva, Profa. Renata Gonçalves Mendes, Prof. Rodrigo Polaquini Simões. A oportunidade de estar em um laboratório de pesquisa de tão alto nível — profissional, pessoal e material — marcou significativamente minha carreira. Agradeço o carinho para comigo e pelo trabalho compartilhado durante todo o período em que estivemos juntos.

Aos docentes dos Programas de Graduação e Pós-Graduação em Fisioterapia com os quais cursei disciplinas durante o processo de doutoramento e que, com grande zelo e amor, transmitiram seus conhecimentos e contribuíram para minha formação acadêmica.

Aos alunos das respectivas disciplinas, obrigada pelos momentos de companhia e aprendizado durante as aulas, seminários, reuniões e, claro, pelas comemorações a cada final de estágio.

Agradeço aos voluntários que, prontamente, participaram de toda a coleta de dados deste trabalho. Sem a contribuição de vocês, esta pesquisa não teria sido realizada. Gratidão pela confiança e carinho compartilhados.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Emerson e Wagner, além dos colaboradores do Departamento de Fisioterapia da UFSCar, Iolanda – nossa querida Ioiô — e Felipe, pelo auxílio e gentileza no atendimento ao longo desse período.

Aos professores da banca examinadora, tanto da qualificação como da defesa, Profa. Dra. Renata Trimer, Profa. Dra. Soraia Pilon Jürsengen, Prof. Dr. Michel Silva Reis, Prof. Dr. Tiago Silva Alexandre, Prof. Dr. Victor Zuniga Dourado, Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo Dias, Prof. Dr. Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi e Profa. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo, pela disponibilidade e valiosas contribuições para este trabalho.

À CAPES (001) e FAPESP (processos 2015/26501-1; 2018/00860-3) pelo apoio financeiro.

O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.

- Robert Collier

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo, não totalmente reversível, na qual alguns pacientes são expostos a episódios de hipoventilação, hipoxemia e distúrbios respiratórios durante o sono. A maioria dos pacientes com DPOC sofre de manifestações sistêmicas, como alterações nos sistemas músculoesquelético e cardiovascular, com consequente hipoxemia, hipercapnia, hiperatividade parassimpática nas vias aéreas, ativação simpática periférica e diminuição da sensibilidade barorreflexa. A associação da DPOC com outras doenças, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), pode acarretar em magnificação das manifestações sistêmicas com consequente prejuízos na capacidade de exercício, aumento dos sintomas, das reinternações e exacerbações da doença. O **estudo I**, intitulado “Associação entre os preditores de capacidade funcional e a cinética *off* da frequência cardíaca em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”, teve por objetivo verificar se há relação entre capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), comportamento cinético *off* da frequência cardíaca (FC) com medidas diretas e indiretas de avaliação funcional, como a força de prensão palmar (FPP) e as pontuações dos questionários Duke Activity Status Index (DASI) e COPD Assessment Test (CAT). Constatamos a associações entre preditores diretos e indiretos da capacidade funcional, sintomatologia e respostas cinéticas da FC. Concluímos que o desempenho no TC6 está associado diretamente a outros poderosos preditores funcionais bem como, inversamente, à cinética *off* da FC em indivíduos com DPOC. Tais resultados sugerem que a aplicação de ferramentas mais simples na prática clínica podem ser úteis na avaliação desses pacientes. Em seguida, o **estudo II**, “Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono no controle autonômico cardíaco durante a manobra de arritmia sinusal respiratória em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”, objetivou verificar se a presença concomitante da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em pacientes com DPOC prejudicaria a modulação autonômica cardíaca contou com a participação de 20 pacientes (DPOC, n=11; SAOS-DPOC, n=9). Os pacientes foram submetidos à avaliação da modulação autonômica cardíaca sob a condição de repouso em respiração espontânea (REsp) e controlada, induzida pela manobra de arritmia sinusal respiratória (MASR). Ambos os grupos apresentaram respostas prejudicadas quando REsp e MASR foram comparados, com aumento da modulação simpática (BF) e do balanço simpato-vagal [AF/BF ($p \leq 0,05$)] e diminuição da modulação parassimpática [AF ($p \leq 0,05$)] — um padrão oposto ao esperado

para MASR. No entanto, os índices de complexidade (Apen, Sampen, SD_2) e no domínio do tempo aumentaram apenas para SAOS-DPOC, mostrando pior mais importante na variabilidade total durante o MASR ($p \leq 0,05$). Os resultados mostram que a presença da sobreposição destas doenças leva a um impacto negativo no controle autônomo da FC e exercícios de respiração profunda. O **terceiro estudo** trata-se da avaliação do impacto da SAOS na capacidade funcional e modulação autônoma cardíaca em pacientes com DPOC e teve o objetivo de avaliar esse impacto no decorrer de um ano de acompanhamento. Ainda, como objetivo secundário, o estudo propôs verificar a probabilidade de os pacientes com SAOS-DPOC apresentarem maior número de episódios de exacerbação e hospitalização. Trinta e quatro pacientes (DPOC, $n=17$; SAOS-DPOC, $n=17$) foram submetidos aos testes de função pulmonar, ecocardiografia e polissonografia para confirmação diagnóstica, estadiamento da doença, exclusão de quaisquer alterações cardíacas e alocação entre os grupos. Em seguida, foram submetidos ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) para avaliar a capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante o exercício. Posteriormente, os pacientes foram acompanhados por doze meses subsequentes para registro de desfechos como exacerbação, hospitalização e óbitos. Concluído esse período, os pacientes foram reavaliados para verificar as hipóteses do estudo. Ambos os grupos apresentaram declínio do desempenho funcional no decorrer de um ano. Contudo, o grupo SAOS-DPOC apresentou maior declínio quando comparado ao grupo DPOC ($p=0,003$). Conseqüentemente, este mesmo grupo também apresentou piores respostas autonômicas cardíacas durante o TC6 com maior ativação parassimpática ($p=0,03$) e menor complexidade do sistema nervoso autônomo, além de apresentarem maior probabilidade de exacerbação ($p=0,03$), também em resposta ao seguimento de um ano. Assim, concluímos que a SAOS em associação com a DPOC produz efeitos deletérios no desempenho funcional no decorrer de um ano de acompanhamento, bem como maior desequilíbrio autônomo que impacta negativamente nos desfechos clínicos.

Palavras-chave: DPOC; SAOS; capacidade funcional; cinética *off* da frequência cardíaca; modulação autônoma cardíaca

Apoio financeiro: CAPES (001); FAPESP (2015/26501-1 e 2018/00860-3).

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by chronic airflow obstruction, which is not fully reversible, in which some patients are exposed to episodes of hypoventilation, hypoxemia and respiratory disorders during sleep. Most COPD patients suffer from systemic manifestations, such as changes in the musculoskeletal and cardiovascular systems, with consequent hypoxemia, hypercapnia, parasympathetic airway hyperactivity, peripheral sympathetic activation and decreased baroreflex sensitivity. The association of COPD with other diseases, such as Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA), can lead to the magnification of systemic manifestations with consequent impairments in exercise capacity, increased symptoms, readmissions and exacerbations of the disease. **Study I**, entitled “Association between predictors of functional capacity and heart rate off kinetics in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, aimed to verify whether there is a relationship between functional capacity by the six-minute walk test (6MWT), kinetic behavior off of heart rate (HR) with direct and indirect functional assessment measures, such as handgrip strength (FPP) and the scores from the Duke Activity Status Index (DASI) and COPD Assessment Test (CAT) questionnaires. We found associations between direct and indirect predictors of functional capacity, symptoms and kinetic responses of HR. We conclude that performance in the 6MWT is directly associated with other powerful functional predictors as well as, inversely, with the kinetics off of HR in individuals with COPD. Such results suggest that the application of simpler tools in clinical practice can be useful in the evaluation of these patients. Then, **study II**, “Impact of Obstructive Sleep Apnea on cardiac autonomic control during the maneuver of respiratory sinus arrhythmia in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, aimed to verify whether the concomitant presence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) in patients with COPD would impair cardiac autonomic modulation, with the participation of 20 patients (COPD, n=11; OSA-COPD, n=9). Patients underwent cardiac autonomic modulation under the condition of resting spontaneous breathing (SB) and controlled breathing, induced by the respiratory sinus arrhythmia (RSA-M) maneuver. Both groups showed impaired responses when SB and RSA-M were compared, with increased sympathetic modulation (LF) and sympathetic-vagal balance [LF/HF ($p \leq 0.05$)] and decreased parasympathetic modulation [HF ($p \leq 0.05$)] — a pattern opposite to that expected for RSA-M. However, the complexity indices (Apen, Sampen, SD_2) and in the time domain increased only for

OSA-COPD, showing the most important worst in the total variability during RSA-M ($p \leq 0.05$). The results show that the presence of the overlap of these diseases leads to a negative impact on the autonomic control of HR and deep breathing exercises. The **third study** deals with the assessment of the impact of OSA on functional capacity and cardiac autonomic modulation in patients with COPD and aimed to assess this impact during a year of follow-up. Still, as a secondary objective, the study proposed to verify the probability that patients with OSA-COPD have a greater number of episodes of exacerbation and hospitalization. Thirty-four patients (COPD, $n=17$; OSA-COPD, $n=17$) underwent pulmonary function tests, echocardiography and polysomnography for diagnostic confirmation, disease staging, exclusion of any cardiac changes and allocation between groups. Then, they were submitted to the six-minute walk test (6MWT) to assess functional capacity and heart rate variability (HRV) during exercise. Subsequently, patients were followed up for twelve months to record outcomes such as exacerbation, hospitalization and deaths. After this period, patients were reassessed to verify the study's hypotheses. Both groups showed a decline in functional performance over the course of a year. However, the OSA-COPD group showed a greater decline when compared to the COPD group ($p=0.003$). Consequently, this same group also presented worse cardiac autonomic responses during the 6MWT with greater parasympathetic activation ($p=0.03$) and less complexity of the autonomic nervous system, in addition to being more likely to exacerbate ($p=0.03$), also in response to the one-year follow-up. Thus, we conclude that OSA in association with COPD produces deleterious effects on functional performance over the course of a year of follow-up, as well as a greater autonomic imbalance that negatively impacts clinical outcomes.

Keywords: COPD; OSA; functional capacity; heart rate off-kinetics; cardiac autonomic modulation

Financial support: CAPES (001); FAPESP (2015 / 26501-1 and 2018 / 00860-3).

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO I

- Figura 1.** Ilustração de uma voluntária realizando o teste de caminhada de seis minutos..... 39
- Figura 2.** Ilustração da tela de análise da cinética off da frequência cardíaca de um voluntario representativo no *software* CardioKin 1.2..... 40
- Figura 3.** Fluxograma da triagem e dos participantes do estudo..... 42
- Figura 4.** Ilustração gráfica das correlações entre os preditores de capacidade funcional..... 45

ESTUDO II

- Figura 1.** Ilustração da monitorização de uma voluntária enquanto realiza o registro dos intervalos RR (iRR)..... 63
- Figura 2.** Ilustração da tela do sinal da MASR de um voluntario representativo, obtido no *software* Polar *ProTrainer*[®] 5..... 64
- Figura 3.** Fluxograma do estudo..... 66
- Figura 4.** Ilustração do pico espectral de potência obtido durante a manobra de arritmia sinusal respiratória dos grupos representativos..... 70

ESTUDO III

- Figura 1.** Ilustração da tela do sinal do TC6 de um voluntario representativo, obtido no *software* Kubios[®] HRV..... 86
- Figura 2.** Fluxograma do estudo..... 88
- Figura 3.** Ilustração gráfica dos índices de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de caminhada de seis minutos..... 92
- Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier para desfechos de exacerbação e hospitalização dos grupos representativos..... 92

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

Tabela 1. Características basais dos pacientes..... 43

Tabela 2. Capacidade funcional e respostas cinéticas da frequência cardíaca na fase de recuperação do TC6..... 44

Estudo II

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínica dos participantes..... 67

Tabela 2. Comparação dos índices da VFC entre a REsp e MASR..... 69

Tabela 3. Índices e pico espectral obtidos na MASR..... 70

ESTUDO III

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes..... 90

Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas, sintomatológicas e desempenho funcional no TC6..... 91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% pred	% do predito
%CVF	porcentagem da capacidade vital forçada
%VFE₁	porcentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo
ΔEI	diferença expiração – inspiração
IC95%	intervalo de confiança 95%
A	amplitude
ao	linha de base
AASM	<i>American Academy Sleep Medicine</i>
AF	alta frequência
ANOVA	análise de variância
ApEn	entropia aproximada
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BF/AF	relação entre baixa frequência pela alta frequência
BF	baixa frequência
BODE	<i>(Body mass index; airway Obstruction; Dyspnea; Exercise capacity)</i>
bpm	batimento por minuto
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CI	corticoide inalatório
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
CVF	capacidade vital forçada
DASI	<i>DUKE Activity Status Index</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	distância percorrida
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
E/I	relação expiração/inspiração
ECA	enzima de conversão da angiotensina
ECG	eletrocardiograma
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	frequência cardíaca
FE	fração de ejeção

FPP	força de preensão palmar
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
IAH	índice de apneia/hipopneia por hora
IC	insuficiência cardíaca
IDO	índice de dessaturação de oxigênio
IMC	índice de massa corpórea
kg	quilograma
kgf	quilograma-força
L	litros
LABA	beta-2-agonista de longa ação
LACAP	Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
LAMA	anticolinérgico de ação prolongada
m	metros
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
MASR	manobra de arritmia sinusal respiratória
nu	unidade normalizada
O₂	oxigênio
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
REsp	respiração espontânea
rMSSD	raiz quadrada das diferenças quadradas médias de sucessivas dos intervalos RR
iRR	intervalos RR
s	segundos
SABA	beta-2-agonista de curta ação
SampEn	entropia de amostra
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SD₁	desvio-padrão da variabilidade instantânea do intervalo batimento a batimento
SD₂/SD₁	relação da variabilidade instantânea pela variabilidade de longo prazo
SD₂	variabilidade de longo prazo dos intervalos RR contínuos
SNA	sistema nervoso autonômico
SpO₂	saturação periférica de oxigênio
STD	desvio-padrão
TC6	teste de caminhada de seis minutos

TD	tempo de atraso
TMR	tempo médio de resposta
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
VE	ventrículo esquerdo
VEF₁/CVF	relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VFE₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
$\dot{V}O_2$	consumo de oxigênio
τ	constante de tempo

SUMÁRIO

Prefácio.....	20
Contextualização.....	24
Referências.....	29
Estudo I.....	33
Resumo.....	34
Introdução.....	35
Materiais e métodos.....	36
Design do estudo.....	36
Procedimentos experimentais.....	37
Análise estatística.....	41
Resultados.....	41
Discussão.....	46
Limitações do estudo.....	48
Conclusões.....	49
Referências.....	50
Estudo II.....	56
Resumo.....	57
Introdução.....	58
Materiais e métodos.....	59
Design do estudo.....	59
Procedimentos experimentais.....	60
Análise estatística.....	65
Resultados.....	65
Discussão.....	70
Limitações do estudo.....	74

Conclusões.....	74
Referências.....	75
Estudo III.....	80
Resumo.....	81
Introdução.....	82
Materiais e métodos.....	83
Design do estudo.....	83
Procedimentos experimentais.....	84
Análise estatística.....	87
Resultados.....	88
Discussão.....	94
Limitações do estudo.....	97
Conclusões.....	97
Referências.....	98
Considerações finais e desdobramentos futuros.....	104
Apêndice A (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)	105
Apêndice B (Ficha de avaliação)	110
Apêndice C (Ficha do teste de caminhada de seis minutos)	114
Apêndice D (Ficha do teste de força de preensão palmar)	115
Anexo A (Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa)	116
Anexo B (COPD Assessment Test – CAT).....	119
Anexo C (Duke Activity Status Index Questionnaire).....	120
Anexo D (Comprovante de submissão)	121
Anexo E (Comprovante de submissão)	122

PREFÁCIO

Esta tese foi desenvolvida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, especificamente na linha de pesquisa Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional sob a orientação da profa. Dra. Audrey Borghi Silva e co-orientação da profa. Dra. Luciana Ditomaso-Luporini.

Este material é composto pela produção de três estudos científicos desenvolvidos no período de doutorado, avaliando as respostas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) sobre o comportamento cinético da frequência cardíaca na fase de recuperação do exercício e o impacto das comorbidades, no caso deste estudo, a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), na capacidade funcional e modulação autonômica cardíaca conforme a progressão e severidade das doenças.

O primeiro estudo investigou a associação dos preditores diretos da capacidade funcional com métodos indiretos para tal avaliação, bem como com a cinética *off* da frequência cardíaca em indivíduos com DPOC. Nesse estudo, estão apresentados as aplicações clínicas e o impacto dessas ferramentas de avaliação na população estudada. O artigo está formatado de acordo com as normas do periódico *International Journal of COPD*, no qual foi publicado.

O segundo trabalho apresentado nesta tese buscou investigar e compreender o impacto da SAOS na modulação autonômica cardíaca em pacientes com DPOC durante os momentos de respiração espontânea e controlada. Os achados desse segundo estudo podem indicar que as estratégias direcionadas ao controle da respiração profunda podem ser eficazes para estimular benéficamente o controle nervoso autonômico da frequência cardíaca e, ainda, fornecer uma ferramenta importante a ser usada em ambientes clínicos. O artigo está formatado segundo às normas do periódico *COPD Journal*, no qual foi submetido e segue em revisão.

E, por fim, o terceiro produto desta tese é um estudo que avalia a capacidade funcional, modulação autonômica cardíaca e desfechos clínicos em seguimento de um ano em pacientes com DPOC em sua forma isolada e em sobreposição com a SAOS. Esse artigo ainda segue em correções finais para sua submissão em periódico internacional.

Tais estudos reforçam que a presença de comorbidades em pacientes com DPOC implicam em prejuízos ainda maiores a esses pacientes e que, com o passar do tempo, os

tornam mais propensos à utilização dos recursos de saúde e conseqüentemente, acarretam em grande impacto negativo aos cofres públicos.

Artigo publicado – International Journal of COPD

1. *Association between the predictors of functional capacity and heart rate off-kinetics in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Patrícia Faria Camargo, Luciana Ditomaso-Luporini, Luiz Carlos Soares de Carvalho Jr, Cássia da Luz Goulart, Rayane Sebold, Polliana Batista dos Santos, Meliza Goi Roscani, Audrey Borghi–Silva)

Artigo submetido – COPD Journal

1. *Impact of Obstructive Sleep Apnea on cardiac autonomic control during the respiratory sinus arrhythmia maneuver in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Patrícia Faria Camargo; Luciana Ditomaso-Luporini; Luiz Carlos Soares de Carvalho-Jr; Cássia da Luz Goulart; Guilherme Peixoto Tinoco Arêas; Natália Barbosa Tossini; Rayane Sebold; Meliza Goi Roscani; Audrey Borghi-Silva)

Artigo em finalização

1. *Impact of obstructive sleep apnea on functional capacity and cardiac autonomic modulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a follow-up study* (Patrícia Faria Camargo, Luciana Ditomaso-Luporini, Luiz Carlos Soares de Carvalho-Jr, Cássia da Luz Goulart, Guilherme Tinoco Peixoto Arêas, Natália Barbosa Tossini, Rayane Sebold, Polliana Batista dos Santos, Audrey Borghi-Silva)

Co-orientação

2019-2020: Projeto de iniciação científica da aluna Rayane Sebold – bolsa FAPESP. O projeto de pesquisa foi intitulado: “Validade e confiabilidade do questionário de índice de qualidade do sono em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica.”

Resumos

Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória (2018)

Patrícia Faria Camargo, Luciana Di Thommazo Luporini, Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, Polliana Batista dos Santos, Renan Shida Marinho, Audrey Borghi-Silva. “Capacidade funcional, sintomatologia e variáveis ventilatórias em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: associações com questionários aplicados.”

Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (2018)

Patrícia Faria Camargo, Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, Luciana Di Thommazo Luporini, Cássia da Luz Goulart, Polliana Batista dos Santos, Renan Shida Marinho, Renata Trimer, Audrey Borghi-Silva. “Influência da saturação de oxigênio durante o sono na modulação autonômica cardíaca em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.”

American Thoracic Society Conference (2019)

P. F. Camargo, L. C. S. Carvalho Junior, L. Di Thommazo-Luporini, G. P. T. Arêas, K. T. L. Zangrando, C. L. Goulart, P. B. Santos, R. Shida-Marinho, R. F. Arbex, Audrey Borghi-Silva. “*Cardiac autonomic behavior during passive postural change in individuals in the overlapping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Syndrome.*”

European Respiratory Society (2019)

P. F. Camargo, L. Di Thommazo-Luporini, R. Sebold, C. L. Goulart, P. B. Santos, R. Shida-Marinho, Audrey Borghi-Silva. “*Obstructive Sleep Apnea causes negative impact on parasympathetic modulation of patients with COPD.*”

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8975177658472167>

ORCID: orcid.org/0000-0002-6564-1672

Descrição: A presente tese buscou apresentar os estudos realizados caracterizando a população DPOC, bem como o impacto da SAOS na capacidade funcional, modulação autonômica cardíaca e prognóstico clínico destes pacientes em seguimento de um ano.

CONTEXTUALIZAÇÃO

De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por um distúrbio respiratório persistente devido à limitação do fluxo aéreo que se deve às anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos [1].

A DPOC é uma doença altamente prevalente, ocupando a terceira colocação como causa de mortalidade e incapacidade [2,3]. Na América Latina, dados sobre a prevalência da DPOC foram obtidos pelo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (estudo PLATINO) [4], um estudo transversal de base populacional que utilizou a confirmação espirométrica da DPOC para investigar a prevalência desta doença em cinco grandes cidades de países da América Latina: São Paulo (Brasil), Cidade do México (México), Montevideu (Uruguai), Santiago (Chile), e Caracas (Venezuela). Ainda neste estudo, a prevalência de DPOC em homens foi de 18,9%, e, em mulheres, de 11,3%. No Brasil, o estudo foi conduzido na área metropolitana da cidade de São Paulo e a prevalência de DPOC foi igualmente maior em homens que em mulheres (18,0 vs. 14,0%, respectivamente) e na faixa etária igual ou superior a 60 anos (25,7%) [5]. Não obstante, houve um aumento no percentual da DPOC nos cinco centros conforme as diferentes faixas etárias em todos os países do estudo [4].

O curso natural da DPOC é caracterizado pela presença de episódios de exacerbações [1], com dispneia, tosse/expectoração mais intensas que o habitual que forçam o indivíduo a procurar os serviços de saúde [6]. A exacerbação é definida como aumento dos sintomas respiratórios diários com necessidade de mudanças nas medicações regulares dos pacientes e uso de recursos de saúde, aumentando o gasto energético e o trabalho muscular respiratório [1,6].

Soler Cataluña e Martínez [7], em um estudo de seguimento de cinco anos com 304 voluntários com DPOC, observaram aumento da mortalidade à medida que as exacerbações se tornaram mais frequentes e graves, uma vez que, com uma ou duas exacerbações ao ano, os indivíduos apresentaram risco de morte duas vezes maior quando comparados aos que não apresentaram episódio algum. Além disso, pacientes com três ou mais episódios de exacerbação ao ano tiveram risco de morte quatro vezes maior [7]. Outro estudo também verificou que, além dos episódios de exacerbação, as manifestações

extrapulmonares como a disfunção muscular, contribuíram para a redução da atividade física, capacidade funcional e sobrevida desses pacientes [8].

A capacidade funcional pode ser definida como a eficiência de um indivíduo em corresponder às demandas físicas do dia a dia e compreende desde as atividades básicas para uma vida independente até as ações mais complexas da rotina diária [9]. É considerada, ainda, uma importante variável preditora de mortalidade e exacerbações e pode ser avaliada pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6). Tal teste é de fácil execução, tem alto poder prognóstico e exige nível submáximo de esforço, o que reflete o nível funcional para atividades de vida diárias, sendo bem tolerado por populações saudáveis ou que apresentam algum tipo de limitação [10-12].

Pinto-Plata *et al.* [13], em seu estudo prospectivo de dois anos, mostraram que a distância percorrida pode ser um bom preditor de mortalidade, não só pela função respiratória como, também, pela função dos sistemas cardiovascular e muscular periférico, além de se correlacionar com outros desfechos da DPOC, como a dispneia. Observaram, ainda, que a sobrevida desses indivíduos aumenta, proporcionalmente, quanto maior a distância percorrida (DP) e que, uma redução de ~30 metros ou mais na DP indica aumento do risco de morte nessa amostra, evidenciando uma diferença mínima clinicamente significativa [14].

Além das consequências sistêmicas deletérias descritas acima, a DPOC promove desajustes no sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o controle da frequência cardíaca (FC), e tais desajustes, bem documentados na literatura — especialmente a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) — representam riscos significativos para morte súbita. Alguns índices da VFC representam indicadores valiosos e antecipados de comprometimento à saúde cardiovascular [15].

Um estudo realizado por Reis *et al.* [16] demonstrou que a fraqueza da musculatura respiratória em indivíduos DPOC pode influenciar negativamente a resposta autônoma cardiovascular, repercutindo em valores diminuídos de VFC, principalmente nos índices relacionados à atividade parassimpática. Em contrapartida, Borghi-Silva *et al.* [17] também encontraram alterações na modulação autônoma cardíaca em indivíduos com DPOC, porém com redução da modulação simpática e aumento da modulação parassimpática no repouso e durante o exercício nesses indivíduos, mostrando que ainda não está clara a repercussão da DPOC na VFC e, principalmente, quando associada a outras doenças.

A associação da DPOC com outras doenças crônicas torna o estado de saúde do indivíduo mais grave e, conseqüentemente, mais propenso a reinternações e exacerbações, o que pode aumentar a incidência e prevalência de novas comorbidades. Essa espiral das conseqüências sistêmicas ocasionadas em pacientes com doenças crônicas acarreta magnificação dos sintomas, custos com saúde e produzem impacto negativo nos desfechos e prognóstico clínicos desses pacientes [18]. Nesse contexto, alguns estudos têm observado a presença concomitante da DPOC e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) [19] devido a fatores semelhantes compartilhados entre si, como tabagismo, aumento da resistência das vias aéreas e a inflamação sistêmica [20].

A SAOS caracteriza-se por um distúrbio respiratório de etiologia multifatorial, com recorrentes episódios de obstrução do fluxo nas vias aéreas devido a um colapso total ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono [21]. Os sintomas dos indivíduos acometidos por tal doença incluem o ronco alto, a sonolência diurna excessiva, os distúrbios de personalidade e os prejuízos na qualidade de vida [22].

Um estudo realizado por Tufik *et al.* [23] mostrou que a SAOS tem sido estudada na América do Norte, Europa, Ásia, Austrália e Índia, mas nenhum estudo abrangente foi realizado na América do Sul. No entanto, há dados de alguns estudos anteriores que estimaram que de 3,7% a 26% da população apresentam um índice de apneia/hipopneia por hora de sono (IAH) acima de 5. Esse estudo observou uma prevalência estimada da SAOS na cidade de São Paulo de 32,8% em uma população geral com idade entre 20 e 80 anos, sendo essa prevalência de 40,6% nos homens e de 26,2% nas mulheres.

O diagnóstico da SAOS baseia-se na investigação de sinais e sintomas clínicos, seguido do exame de polissonografia, padrão ouro para diagnóstico dessa síndrome. A classificação de gravidade é obtida pelo número de eventos obstrutivos por hora de sono, conforme os critérios da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* [24].

A fisiopatologia da SAOS é complexa e variável entre os pacientes [24], contudo a dessaturação de oxigênio durante o período de sono constitui uma de suas mais relevantes conseqüências, estando associada à alta morbimortalidade. Além disso, os inúmeros episódios de apneia e hipopneia durante o sono acarretam uma cascata intermitente de hipóxia e reoxigenação, contribuindo para uma pressão intratorácica negativa, aumento da atividade do sistema nervoso autonômico (SNA) e da pressão arterial sistêmica e recorrentes microdespertares. Esses microdespertares são responsáveis pela fragmentação do sono que, por sua vez, também leva a um aumento do

estresse oxidativo, da inflamação sistêmica e, conseqüentemente, aos efeitos cardiovasculares adversos, tornando-se mais relevantes em indivíduos em que há a sobreposição das duas doenças — DPOC e SAOS [25,26].

A literatura tem demonstrado que a intolerância ao exercício está diretamente correlacionada à gravidade da SAOS, assim como da DPOC [25,27], e pode ser de causa multifatorial, envolvendo os sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético. Ela desencadeia sintomas como dispnéia e fadiga, o que coíbe a execução de atividades físicas e gera um ciclo vicioso de declínio progressivo com redução da força e *endurance* musculares e da qualidade de vida [29]. Outros estudos apontam, ainda, que os indivíduos com SAOS apresentam uma limitação ventilatória durante o exercício, indicando redução da tolerância, bem como atraso na cinética do consumo de oxigênio e FC de recuperação [30]. Além disso, algumas disfunções autonômicas têm sido caracterizadas com aumento da modulação simpática e redução ou manutenção da modulação vagal secundária aos eventos de hipoxemia [30,31]. A maioria desses estudos baseia-se na análise da FC ao longo de uma noite completa de sono, comparando indivíduos com SAOS e indivíduos saudáveis ou subgrupos da própria doença, de acordo com sua gravidade [32].

Diversos estudos têm elucidado que pacientes com DPOC apresentam pior qualidade do sono em comparação com os indivíduos saudáveis, e sua associação positiva com a SAOS tem sido estimada entre 9% a 29% [33-35]. Portanto, dadas as evidências de que tanto a DPOC quanto a SAOS, em suas condições isoladas, provocam impactos negativos à saúde, é admissível considerar que a associação dessas doenças pode desencadear prejuízos nos sistemas musculoesquelético, pulmonar e cardiovascular, com conseqüente exacerbações, internações e prejuízos na capacidade de exercício. Apesar desse raciocínio, presumivelmente claro e lógico, a literatura ainda é insipiente sobre tais evidências, sejam em condições de repouso e/ou em exercício.

Em face do exposto, até o momento da conclusão desta tese, encontramos apenas dois estudos que buscaram avaliar o impacto da sobreposição da SAOS na DPOC [27,36]. Contudo, não encontramos registros na literatura que tenham investigado tal impacto no seguimento de um ano.

Assim, estudos com esta temática reforçam a importância da avaliação da qualidade do sono e seu impacto no sistema de saúde de pacientes com DPOC, com o intuito de melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da sobreposição das doenças e, por conseguinte, propor manejo clínico e terapêutico mais assertivo.

Sob tais perspectivas e com o objetivo de investigar se métodos de avaliação — diretos e indiretos — de fácil e rotineira aplicabilidade clínica podem estar associados à capacidade funcional e ao comportamento da FC, produzimos o estudo I, intitulado “Associação dos preditores de capacidade funcional e a cinética *off* da frequência cardíaca em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”, publicado no *International Journal of COPD*.

Ademais, com o intuito de investigar e compreender o impacto da sobreposição da SAOS na DPOC nas respostas autonômicas cardíacas e funcionais, realizamos os estudos II e III, intitulados “Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono no controle autonômico cardíaco durante a manobra de arritmia sinusal respiratória em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica” e “Apneia Obstrutiva do Sono reduz a capacidade funcional e impacta negativamente no comportamento autonômico cardíaco durante o exercício submáximo em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: um estudo de seguimento”, respectivamente.

REFERÊNCIAS

1. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019 Jun 24;11(6):e4985. doi: 10.7759/cureus.4985.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
3. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
5. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilha R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in Sao Paulo, Brazil. [In Portuguese] *Cad Saude Publica*. 2005. doi:10.1590/S0102-311X2005000500030.
6. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respiratory Medicine*. 2010;104(12):1896-1902. doi:10.1016/j.rmed.2010.05.001
7. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos en la EPOC [Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*. 2007 Dec;43(12):680-91. Spanish. doi: 10.1016/s1579-2129(07)60155-4.
8. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 1;171(5):446-52. doi: 10.1164/rccm.200408-1054OC.
9. Kerti M, Balogh Z, Kelemen K, et al. The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD. *Int J*

- Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Feb 28;13:717-724. doi: 10.2147/COPD.S153525.
10. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003 Feb;123(2):387-98. doi: 10.1378/chest.123.2.387.
 11. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of Physical Activities in Daily Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(9):972-977. doi:10.1164/rccm.200407-855OC
 12. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. 2005 Jul;128(1):55-61. doi: 10.1378/chest.128.1.55.
 13. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(1):28-33. doi:10.1183/09031936.03.00034603.
 14. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):382-6. doi: 10.1164/rccm.201209-1596OC.
 15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. [In Portuguese] *Rev Bras Cir Cardiovasc* [online]. 2009. doi: 10.1590/S0102-76382009000200018.
 16. Reis MS, Arena R, Archiza B, et al. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure. *Physiother Res Int* 2014; 19: 16–24, doi:10.1002/pri.1552.
 17. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2008 Aug;102(8):1117-23. doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.016.
 18. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Sep;122(3):397-406. doi: 10.1164/arrd.1980.122.3.397.

19. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):421-31. doi: 10.1111/resp.12062.
20. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010 Sep;55(9):1155-67.
21. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jun;86(6):549-54; quiz 554-5. doi: 10.4065/mcp.2010.0810.
22. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 May;25(5):669-75. doi: 10.1038/sj.ijo.0801603.
23. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):441-6. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005.
24. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
25. Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Sep;126(3):429-33. doi: 10.1164/arrd.1982.126.3.429.
26. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Apr 8;9:349-62. doi: 10.2147/COPD.S42394.
27. de Carvalho Junior LCS, Trimer R, Zangrando KL, et al. Overlap syndrome: the coexistence of OSA further impairs cardiorespiratory fitness in COPD. *Sleep and Breathing*. 2020;24(4):1451-1462. doi:10.1007/s11325-019-02002-2.
28. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):637-58. doi: 10.2147/copd.s4480.
29. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*. 2010 Jan;33(1):46-51. doi: 10.1002/clc.20707.

30. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Oct;91(4):1555-62. doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1555.
31. Lado MJ, Méndez AJ, Rodríguez-Liñares L, et al. Nocturnal evolution of heart rate variability indices in sleep apnea. *Comput Biol Med*. 2012 Dec;42(12):1179-85. doi: 10.1016/j.combiomed.2012.09.009.
32. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985 Dec;6(4):651-61.
33. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care*. 2010 Oct;55(10):1333-44.
34. Hiestand D, Phillips B. The overlap syndrome: chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Crit Care Clin*. 2008 Jul;24(3):551-63, vii. doi: 10.1016/j.ccc.2008.02.005.
35. Zangrando K, Trimer R, Carvalho Jr LCS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;Volume 13:1343-1351. doi:10.2147/COPD.S156168.

Associação entre os preditores de capacidade funcional e da cinética *off* da frequência cardíaca em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Artigo publicado – *International Journal of COPD*

Fator de impacto: 2.77 Qualis CAPES: A1

Patrícia Faria Camargo; Luciana Ditomaso-Luporini; Luiz Carlos Soares de Carvalho Jr; Cássia da Luz Goulart; Rayane Sebold; Polliana Batista dos Santos; Meliza Goi Roscani; Audrey Borghi–Silva

DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S260284>

RESUMO

Objetivo: Verificar a associação entre a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), o comportamento cinético *off* da frequência cardíaca (FC), bem como a força de prensão palmar (FPP) e as pontuações dos questionários *Duke Activity Status Index* (DASI) e *COPD Assessment Test* (CAT).

Métodos: Estudo transversal com 29 indivíduos DPOC que foram inicialmente submetidos às avaliações de composição corporal, funções pulmonar e cardíaca. Posteriormente, foram aplicados os questionários DASI e CAT, o teste de FPP e TC6. O TC6 foi realizado com coleta dos intervalos R-R (iRR) — batimento-a-batimento — no repouso pré-teste, durante sua execução e na recuperação do exercício. A cinética *off* da FC foi obtida por modelo monoexponencial de decaimento durante os 360 segundos da recuperação do exercício.

Resultados: Observamos correlações moderadas entre: 1) distância percorrida no TC6 com CAT e DASI ($r = -0,60$; $p = 0,001$ e $r = 0,60$; $p = 0,001$, respectivamente); 2) distância percorrida com FPP ($r = 0,37$; $p = 0,05$); 3) distância percorrida e as respostas cinéticas *off* da FC (τ ; $r = -0,54$, $p = 0,002$ e TMR; $r = -0,55$, $p = 0,002$, respectivamente).

Conclusão: O desempenho do TC6 é uma medida direta para avaliar a capacidade funcional. Além disso, está relacionado a outros marcadores diretos e indiretos para avaliação em pacientes com DPOC. Esses resultados sugerem a aplicação de tais ferramentas na prática clínica, baseada na acessibilidade, caráter não-invasivo e fácil aplicabilidade.

Palavras-chave: DPOC; questionários; exercício; cinética

INTRODUÇÃO

Caracterizada por uma limitação progressiva do fluxo aéreo, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) [1] cursa com manifestações extrapulmonares importantes que implicam prejuízos na qualidade de vida [2]. Além disso, essas limitações também estão associadas com mais exacerbações e hospitalizações, acentuação da intolerância ao esforço e menores taxas de sobrevivência [3]. A intolerância ao exercício leva a um estilo de vida sedentário que culmina em um declínio progressivo da capacidade funcional [4,5].

Nesse sentido, a avaliação da capacidade funcional por meio da avaliação da tolerância ao exercício é uma valiosa ferramenta em pacientes com DPOC porque oferece informações que podem ajudar no diagnóstico diferencial, progressão da doença e monitoramento da resposta à intervenção, prognóstico e predição de mortalidade [6] e podem ser obtidas por medidas diretas como o teste de caminhada de seis minutos (TC6) e o teste de força de preensão palmar (FPP), que são métodos amplamente utilizados, validados e de baixo custo [7-10].

Contudo, medidas indiretas como questionários específicos podem ser ferramentas complementares quando a aplicação dos testes de campo são inviáveis [11-13]. O *Duke Activity Status Index* (DASI), por exemplo, é um questionário curto, de rápida e simples aplicação, capaz de prever o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), sem a necessidade de realização de um teste de exercício cardiopulmonar máximo, que possui alto custo, demanda espaço, equipe e equipamentos especializados que, muitas vezes, são encontrados apenas em laboratórios de pesquisa [14]. Da mesma forma, o *COPD Assessment Test* (CAT) é um questionário curto que quantifica o impacto dos sintomas dos pacientes com DPOC e auxilia na avaliação do estado de saúde do indivíduo, bem como da intolerância ao exercício [1,15].

Além de apresentar alta correlação com preditores de mortalidade em pacientes com DPOC, como o índice de BODE [16], o TC6 permite a avaliação do comportamento de variáveis cardiovasculares que também são consideradas importantes preditoras de capacidade funcional [16-19].

Nesse contexto, a recuperação da frequência cardíaca (FC) após o exercício (cinética *off*) tem sido reconhecida como marcador preditivo de exacerbação e mortalidade em várias doenças respiratórias, inclusive na DPOC, e está intimamente relacionada com a capacidade funcional e a qualidade de vida [20].

Adicionalmente, o transiente *off* da FC reflete as mudanças na modulação autonômica cardíaca para lidar com as demandas de energia exigidas pelo exercício na fase de recuperação, sendo marcado pela retomada gradativa da atividade parassimpática [21]. Uma resposta lentificada da recuperação da FC ao término do exercício corresponde a uma baixa atuação da modulação parassimpática sobre o nodo sinoatrial, representando maiores probabilidades de desfechos cardiovasculares negativos graves [20,22,23].

Indivíduos com DPOC tornam-se mais inativos quando comparados aos idosos saudáveis, e essa inatividade, aliada às demais manifestações sistêmicas da doença, afeta diretamente a capacidade funcional [24], além de sua relação com o estado de saúde, descondicionamento físico e aumento do risco de eventos cardiovasculares [16,20]. Assim, a análise da cinética *off* da FC tem se tornado uma ferramenta objetiva interessante e prática na avaliação da integridade do sistema cardiovascular. Contudo, não se sabe ao certo o grau de associação entre tais medidas diretas e indiretas de capacidade funcional e o comportamento cinético da FC na fase de recuperação do TC6 em indivíduos com DPOC.

Nesse sentido, hipotetizamos que esses indivíduos apresentem diminuição da capacidade funcional, bem como comportamento lentificado das respostas cardíacas, o que, conseqüentemente, contribui para o surgimento de comorbidades e maiores riscos cardiovasculares seguidos de morte súbita. Desse modo, os objetivos do estudo foram verificar se há relação entre a capacidade funcional obtida no TC6 e o comportamento cinético da FC com medidas diretas e indiretas de avaliação funcional.

MATERIAIS E MÉTODOS

Design de estudo

Este é um estudo transversal que incluiu voluntários DPOC de ambos os sexos, com idade ≥ 50 anos, da cidade de São Carlos/SP. O recrutamento dos voluntários aconteceu por busca ativa de prontuários nos ambulatórios de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas (CEME) da cidade de São Carlos, da Unidade de Saúde Escola (USE) e de estudos anteriores do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), no período de julho de 2017 a julho de 2019. Após o levantamento dos prontuários, os voluntários foram convidados, por meio

de ligação telefônica, a participarem do estudo, desde que estivessem em período estável da doença por, pelo menos, três meses após a última exacerbação e com medicação otimizada antes de iniciarem as avaliações. Os critérios de não inclusão foram: recusa em participar do estudo, não atendimento das ligações telefônicas, contato telefônico incorreto e óbitos.

Os critérios de exclusão foram: uso de oxigenoterapia domiciliar; diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e pulmonar não controlada; história de arritmias cardíacas e/ou potenciais alterações no eletrocardiograma; presença de insuficiência cardíaca, condições neurológicas e/ou ortopédicas que impossibilitassem a participação no protocolo exigido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, em São Paulo, Brasil (protocolo n.º. 2.597.588). Todos os voluntários foram informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos experimentais, riscos potenciais e assinaram o termo de consentimento antes de iniciarem os procedimentos.

Procedimentos experimentais

Todos os sujeitos passaram por dois dias de avaliação, sendo o primeiro dia composto de avaliação clínica, composição corporal, prova de função pulmonar (para confirmação diagnóstica e estadiamento da doença), ecocardiograma (para ratificar critérios de exclusão), preenchimento dos questionários e teste de FPP. No segundo dia, os sujeitos realizaram o teste para avaliação da capacidade funcional – TC6.

Primeiro dia de avaliação

A anamnese e o exame físico foram realizados a fim de se obterem informações a respeito do estado geral de saúde dos sujeitos, medicamentos em uso e medidas antropométricas. A avaliação da composição corporal deu-se pelas medidas da estatura por meio de estadiômetro (*Welmy R-110*, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil) com o indivíduo descalço, no centro do equipamento, em pé e ereto, braços estendidos ao lado do corpo e cabeça erguida, em ângulo reto com o pescoço e olhando para frente. A massa corporal e o índice de massa corpórea foram obtidos pela balança de bioimpedância *InBody® 720* (*Biospace Co. Ltd, Seoul, Coreia*), seguindo o mesmo posicionamento e orientações anteriores, com sujeito trajando roupas leves e jejum absoluto de, no mínimo, quatro horas [25].

O teste de função pulmonar foi realizado por meio da espirometria (CPFS/D[®] *Medgraphic*, MGC *Diagnostics Corporation*, St. Paul, MN, EUA) e conduzido por pesquisador previamente treinado, utilizando-se de manobras convencionais, seguindo as recomendações técnicas de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* (ATS/ERS) [26]. Pelo menos, três manobras forçadas e lentas, aceitáveis e reprodutíveis foram realizadas e foram repetidas 20 minutos após a administração inalatória de sulfato de salbutamol 400µg.

O ecocardiograma para exclusão de indivíduos com insuficiência cardíaca foi realizado por meio do equipamento *Philips HD11* (*Bothell Everett Highway*; *Bothell*, WA, EUA) por um único médico especialista, seguindo as recomendações da *European Association of Echocardiography* [27]. Os pacientes foram avaliados em decúbito lateral esquerdo, e indivíduos com fração de ejeção de ventrículo esquerdo <50% foram excluídos do estudo.

Os questionários aplicados foram previamente validados para a população brasileira e aplicados por um profissional treinado [28,29]. O CAT avalia e quantifica o impacto dos sintomas dos pacientes com DPOC, sendo pontuado como leve (6-10 pontos), moderado (11-20 pontos), grave (21–30 pontos), muito grave (31-40 pontos). É composto por oito itens (tosse, presença de secreção, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia). Sua pontuação final varia de 0 a 40 [1]. Em relação ao DASI, quanto maior a pontuação (máxima do questionário: 58,2), maior o $\dot{V}O_2$ estimado, ou seja, melhor a aptidão física do avaliado [14].

A FPP em quilograma-força (kgf) foi avaliada por meio de um dinamômetro hidráulico (*Jamar Jackson*, MI 49203 USA). Os pacientes permaneceram sentados, com cotovelo fletido a 90°, com antebraço e punho em posição neutra, conforme padronização proposta pela *American Society of Hand Therapists*. Foram solicitadas três contrações voluntárias máximas com o membro superior dominante e com repouso de 60s entre elas [30,31].

Segundo dia de avaliação

O TC6 foi realizado em um corredor plano com 30 metros de comprimento. Os sujeitos foram orientados e incentivados a caminhar a maior distância possível num trecho demarcado com fitas coloridas no solo, por um período de seis minutos com frases

padronizadas (Figura 1). Foi ressaltado que, caso houvesse necessidade de interromper o percurso, deveriam fazê-lo. O teste foi realizado duas vezes, respeitando o intervalo de 30 minutos entre eles, conforme as recomendações da ATS [32] e, em seguida, selecionado para análise o teste com melhor desempenho (DP). Em cada teste, o sujeito permaneceu quatro minutos em repouso sentado, depois o mesmo tempo em repouso na posição ortostática e, na sequência, iniciou o exercício. O registro do desempenho (DP em metros) foi realizado no pico do exercício, bem como a presença e duração de pausas durante a caminhada e dessaturação $\geq 4\%$, caso ocorressem. Foi considerado um tempo de recuperação de seis minutos após o exercício.

A FC foi obtida batimento a batimento (Polar S810i[®], Kempele, Oulu, Finlândia). As pressões arteriais sistólica e diastólica foram obtidas pelo método auscultatório (estetoscópio Littman[®] Classic II, USA e esfigmomanômetro BIC[®], Itupeva, São Paulo), a SpO₂ pelo oxímetro digital (Nonin[®], modelo 2500, Minneapolis, MN, USA) e a escala modificada de percepção subjetiva de esforço BORG CR-10 [33] foram monitoradas e registradas nos momentos de repouso sentado pré-teste, no pico do exercício, nos primeiro, terceiro e sexto minutos da recuperação.



Figura 1. Ilustração de uma voluntária realizando o teste de caminhada de seis minutos.

Análise da cinética off da FC

Os dados para análise da cinética *off* da FC foram, primeiramente, extraídos do cardiófrequencímetro pelo *software* Polar *ProTrainer*[®] 5. Em seguida, foi realizada inspeção visual para verificar a qualidade do sinal obtido e a característica constante do teste, com perfil da resposta do estado estável da FC entre 60% a 85% da FC máxima

prevista para cada voluntário [34]. A modelagem de dados exponenciais foi realizada utilizando uma rotina específica no *software CardioKin 1.2*, seguindo os parâmetros calculados por um programa certificado pelo *LabVIEW (LabVIEW 2012, National Instruments, Austin, TX, EUA)*, que obedece ao padrão de *Levenberg-Marquardt* [35] (Figura 2).

A fase de recuperação do exercício (360 segundos) foi analisada utilizando-se um modelo monoexponencial, $f(t) = a_0 + A (1 - e^{-(t-TD)/\tau})$, onde $f(t)$ representa a FC a qualquer momento, a_0 é o valor basal correspondente ao valor médio da FC do minuto final do período do exercício, A (bpm) é a amplitude da magnitude da resposta do estado estável da FC, τ é a constante de tempo exponencial (s), na qual é necessário atingir 63% da resposta do estado estacionário (ou seja, adaptação da FC) e TD (s) é o tempo de atraso para o início da resposta da FC. O tempo médio de resposta (TMR) foi calculado por meio da soma de τ e TD para avaliação da cinética geral [36] e a qualidade do sinal, assegurada pela análise de resíduos [37].

Foram excluídos da análise os testes que apresentaram característica incremental e pausas durante o exercício.

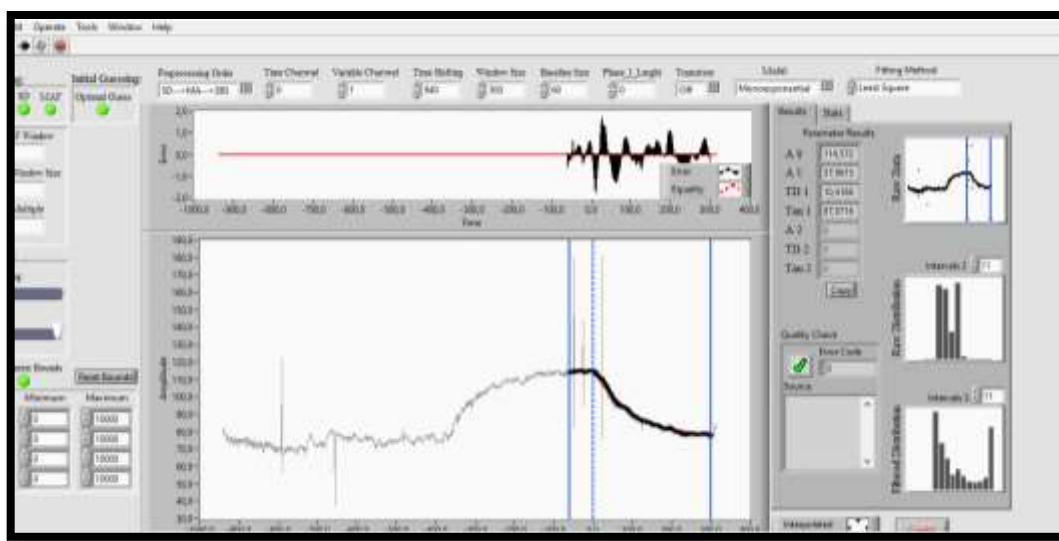


Figura 2. Ilustração da tela de análise da cinética *off* da frequência cardíaca de um voluntário representativo, obtido no *software CardioKin 1.2*.

Desfechos do estudo

Os desfechos primários do estudo foram o desempenho funcional durante o TC6 (distância percorrida – DP), bem como a cinética *off* da FC (transição do exercício para a

recuperação). Os desfechos secundários foram as associações entre a DP com a FPP e as pontuações dos questionários DASI e CAT.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi realizado no *software* GPower 3.1 (Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha), considerando o teste de correlação para tamanho de efeito de 0,5; $\alpha=0,05$; poder de amostra de 85%. O tamanho amostral calculado foi de 29 sujeitos.

Para análise estatística, o programa utilizado foi o *Statistical Package for Social Science Software* versão 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e *Graphpad Prism* 8, versão 8.0 (*GraphPadPrism*, La Jolla, California). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk* e os dados expressos em média e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Em seguida, foram aplicados os testes de correlação de *Pearson* e *Spearman* de acordo com a natureza de distribuição dos dados para as variáveis da cinética *off* da FC (a_0 , A, TD, τ , TMR), FPP e pontuação dos questionários CAT e DASI. A magnitude das correlações foi determinada considerando o seguinte esquema de classificação para os valores de r: $\leq 0,35$ baixo ou fraco; $0,36 \leq 0,67$ moderado; $\geq 0,68$ alto ou forte $\geq 0,9$ muito alto; e perfeito: 1 [38].

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram pausas e interrupções na caminhada durante o TC6 e que não realizaram o exercício atingindo entre 60% a 85% da FC máxima. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram triados 146 indivíduos dos ambulatórios de Pneumologia do Centro de Especialidade Médica e Unidade de Saúde Escola (UFSCar), sendo que 89 deles não foram elegíveis. Foram incluídos 56 indivíduos, dos quais 10 foram excluídos por interromperem o exercício durante o TC6 devido à queda de saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $> 4\%$, sendo 1 (10%) GOLD I, 2 (20%) GOLD II e 7 (70%) GOLD III. Esses indivíduos apresentaram média de $\sim 1,1 \pm 0,3$ pausa durante o período da caminhada com duração média de $1,65 \pm 0,9$ minutos. Todos retornaram ao exercício após esse período.

Apenas um indivíduo necessitou de suplementação de oxigênio a 1L/min no momento da pausa e continuou seu uso até o final da recuperação do teste, sendo excluído da amostra final. Seis indivíduos foram excluídos por não atingirem a intensidade de, no mínimo, 60% da FC máxima; dois por apresentarem padrão de exercício com

característica incremental, e oito por impossibilidade de análise devido à má qualidade do sinal proveniente do cardiofrequencímetro. Do restante, nenhum dos indivíduos apresentou sinais de intolerância ao exercício, e a amostra final foi composta por 29 indivíduos (Figura 3).

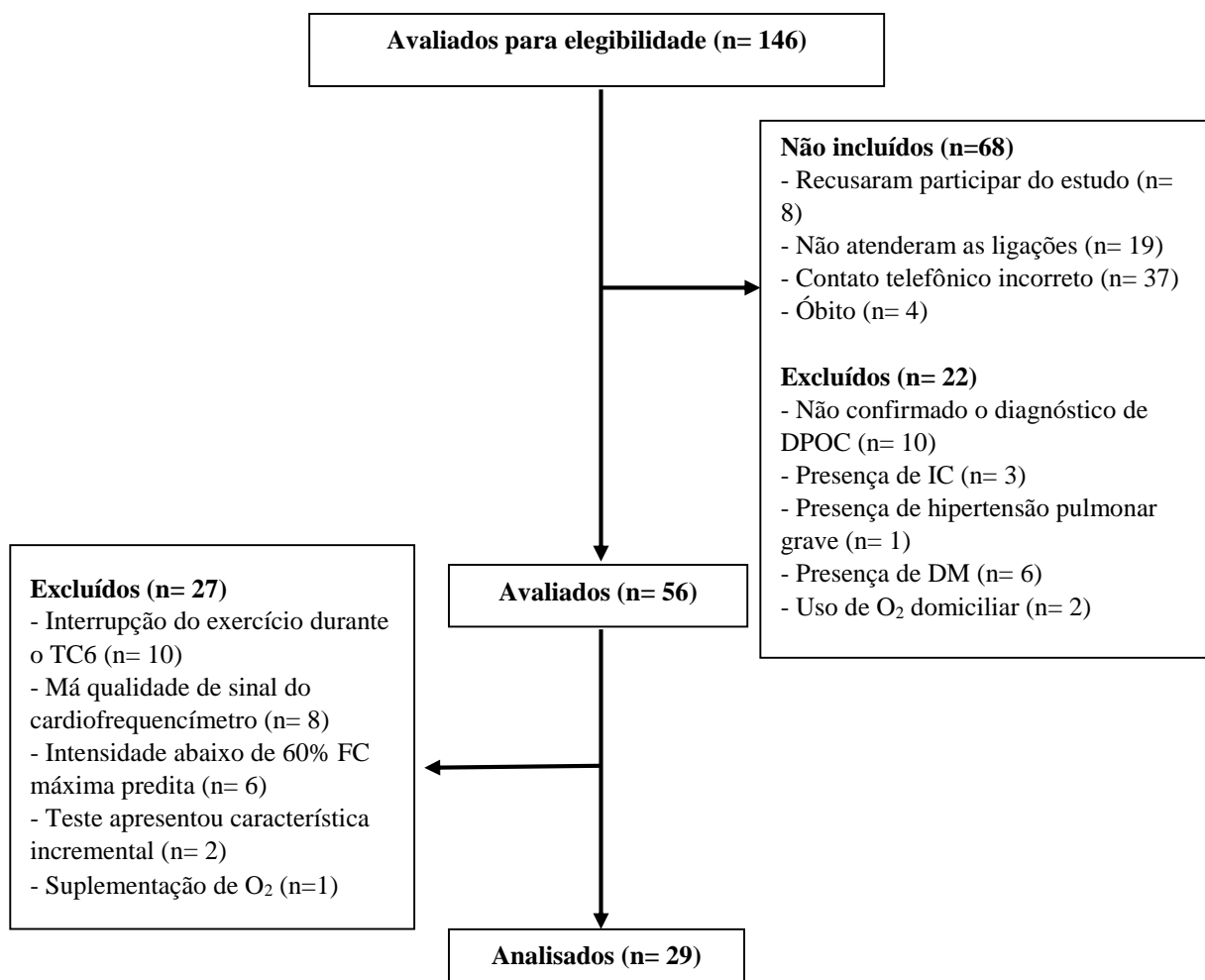


Figura 3. Fluxograma da triagem e dos participantes do estudo. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IC: Insuficiência Cardíaca; DM: Diabetes *Mellitus*; O₂: oxigênio; TC6: teste de caminhada de seis minutos; FC: frequência cardíaca.

A tabela 1 mostra as características demográficas, antropométricas, espirométricas e de capacidade funcional dos pacientes com DPOC, na qual se observa predomínio do sexo masculino. Cinco pacientes (17,2%) foram classificados como gravidade leve de DPOC (GOLD I), 15 (51,7%) como moderados (GOLD II), nove (31%) como graves (GOLD III) e um (3,4%) como muito grave (GOLD IV).

Tabela 1. Características basais dos pacientes.

Variáveis	DPOC (n=29)
Demográficas e antropométricas	
Homens _n (%)	21 (72)
Idade _(anos)	66 (63,32 – 69,03)
Massa Corporal _(kg)	69,8 (62,98 – 76,70)
Estatura _(m)	1,67 (163,73 – 169,79)
IMC _(kg/m²)	25,2 (23,2 – 27,2)
Função Pulmonar e sintomatologia	
VEF ₁ (L)	1,58 (1,30 – 1,86)
VEF ₁ (%)	56,9 (49,64 – 64,21)
CVF (L)	2,90 (2,54 – 3,25)
CVF (%)	82,5 (75,72 – 82,39)
VEF ₁ /CVF	0,53 (0,49 – 0,57)
GOLD (I/ II/ III/IV)	5 / 15 / 9 / 1
CAT	10,64 (7,70 – 13,58)
Ecocardiograma	
VE (mm)	32,8 (30,2 – 35,4)
FE (%)	69,6 (65,6 – 73,6)
Terapia Medicamentosa	
SABA _n (%)	12 (41,4%)
LABA _n (%)	13 (44,8%)
LAMA _n (%)	10 (34,5%)
Corticóide inalatório _n (%)	3 (10,3%)
Inibidor de ECA _n (%)	14 (48,3)
Betabloqueador _n (%)	6 (20,7%)
Outros _n (%)	9 (31%)

Dados expressos em média e intervalo de confiança de 95% (IC95%), DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada; CAT: teste de avaliação de DPOC; SABA: beta-2-agonista de curta ação; LABA: beta-2-agonista de longa ação; LAMA: anticolinérgico de ação prolongada; ECA: enzima de conversão da angiotensina.

A figura 4 traz as correlações encontradas entre sintomatologia, capacidade funcional e cinética *off* da FC. Foram encontradas correlações moderadas negativas entre a capacidade funcional (DP e DASI) e a sintomatologia referida pelo questionário CAT, correlações moderadas positivas entre a DP e a FPP, bem como com o questionário DASI.

Além disso, houve, também, correlações moderadas negativas da capacidade funcional (DP) com o τ e o TMR ($r = -0,54$ e $p = 0,002$; $r = -0,55$ e $p = 0,002$, respectivamente). Já a tabela 2 apresenta os resultados da capacidade funcional obtida no TC6 e os parâmetros da cinética *off* da FC dos indivíduos DPOC.

Tabela 2. Capacidade funcional e respostas cinéticas da frequência cardíaca na fase de recuperação do TC6.

Variáveis	DPOC (n=29)
Capacidade funcional	
DASI	35 (31- 40)
FPP (kgf)	30 (26,6 – 33,5)
TC6 (distância percorrida, m)	473 (436,82 – 509,29)
TC6 (%predito)	91 (84,33 – 98,56)
Cinética <i>off</i> da FC	
a_0 (bpm)	110 (105,01 – 115,02)
A (bpm)	28 (23,89 – 32,55)
TD (s)	18 (10,83 – 22,74)
τ (s)	55 (40,62 – 69,65)
TMR (s)	72 (58,67 – 85,18)

Dados expressos em média e intervalo de confiança (IC95%). DASI: Duke Activity Status Índice; FPP: força de prensão palmar; TC6: teste de caminhada de seis minutos; a_0 : valor basal correspondente ao valor da FC do minuto final do período de exercício; A: amplitude da magnitude da resposta da frequência cardíaca em estado estacionário; TD: retardo de tempo para o início da resposta de FC; τ : constante de tempo exponencial; TMR: tempo médio de resposta.

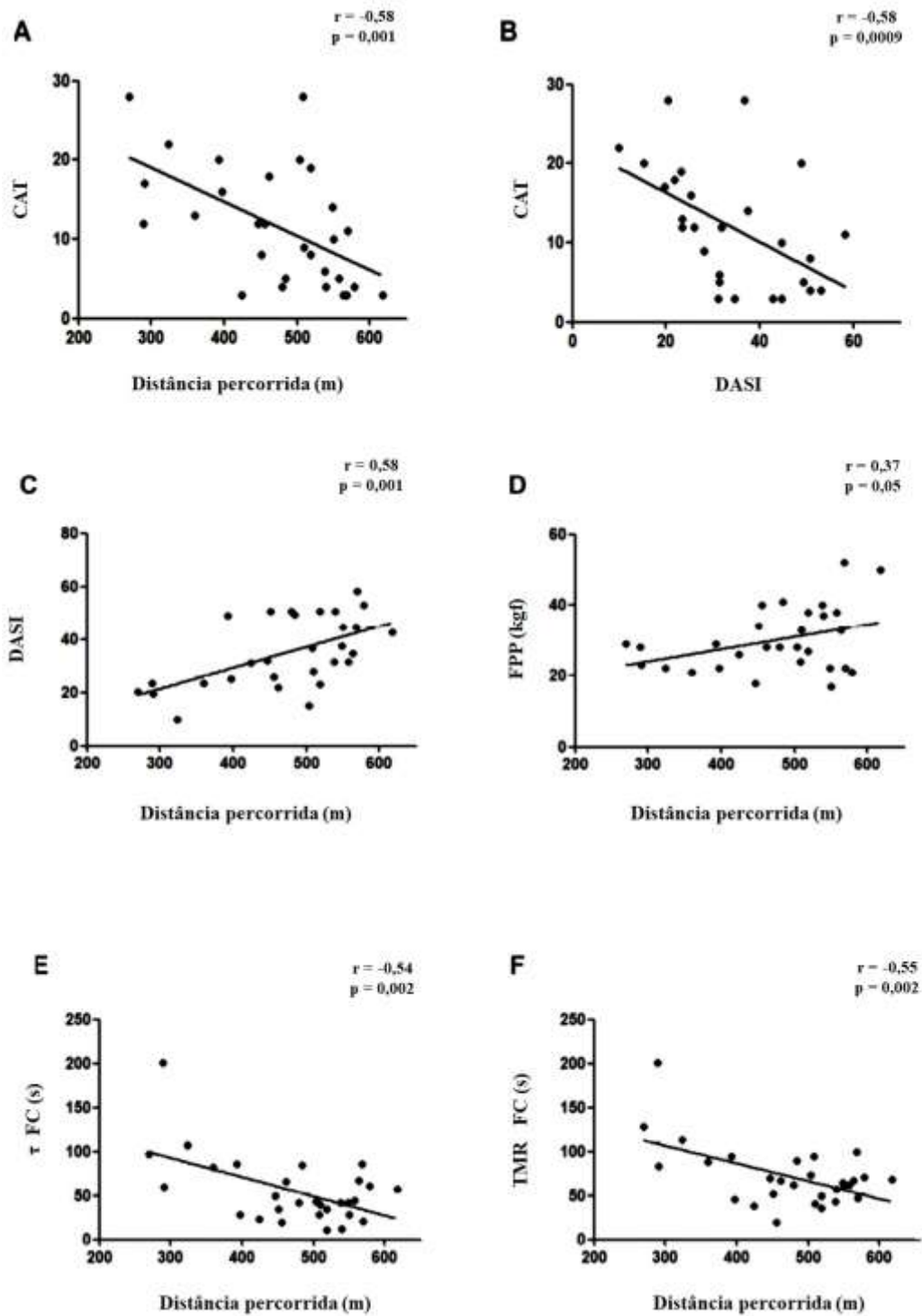


Figura 4. Correlação entre a capacidade funcional e: **A;B)** sintomatologia pelo CAT; **C)** DASI; **D)** teste de força e prensão palmar; **E)** constante de tempo da cinética off da frequência cardíaca; **F)** tempo médio de resposta da cinética off da frequência cardíaca.

DISCUSSÃO

Nossos objetivos foram verificar a associação entre a capacidade funcional obtida no TC6 e o comportamento cinético da recuperação da FC com medidas diretas e indiretas de avaliação funcional em pacientes com DPOC. Os principais achados foram: 1) associação negativa moderada entre o desempenho funcional (DP) e a sintomatologia, referido pelo CAT, e o nível de atividade física obtido, indiretamente, por meio do DASÍ; 2) associação positiva moderada entre a capacidade funcional medida usando a FPP e a DP; 3) correlações negativas à DP e as respostas cinéticas *off* da FC.

As causas da redução da capacidade funcional nos indivíduos com DPOC estão comumente centradas nas limitações ventilatórias e suas implicações. Contudo, estudos anteriores indicam que a disfunção muscular periférica e as anormalidades bioenergéticas estão relacionados à capacidade funcional e à sintomatologia durante o exercício [39-41]. Nossos achados corroboram estudos anteriores, no sentido de que os pacientes com maior sintomatologia apresentam menor DP no TC6 e menor aptidão física (figura 2), pois a presença da dispneia está diretamente relacionada às alterações nos sistemas respiratório, cardiovascular e neuromuscular [42].

A DP, além de mensurar a capacidade funcional, é capaz de prever maiores episódios de exacerbação e risco de mortalidade em indivíduos com DPOC [43,44] que percorrem <350 metros no TC6 [43]. Entretanto, esse valor não pode ser aplicado à população brasileira uma vez que esta, comprovadamente, apresenta melhor desempenho funcional quando comparada às populações internacionais [4,45,46]. De tal modo, visto ainda não haver um ponto de corte representativo da população brasileira, tem-se considerado o valor de 80% do predito da DP como ideal a ser atingido para classificar boa capacidade funcional [43]. A porcentagem da DP no TC6 reflete o desempenho do indivíduo em relação à população estudada, permitindo maior controle de vieses referentes ao valor absoluto. Em nosso estudo, os pacientes apresentaram ~91% da DP, bem como um bom nível de atividade física pelo DASÍ (35 [30 – 40]), apresentando, assim, boa capacidade funcional [47,48]. Talvez esse desempenho esteja relacionado à maior porcentagem de indivíduos com gravidade leve e moderada da doença (~83% da amostra total).

A dispneia presente nos pacientes com DPOC faz com que esses indivíduos restrinjam suas atividades de vida diária e adotem um estilo de vida sedentário que, conseqüentemente, reduz a massa e a força musculares [9, 13, 49-51], conforme demonstrado na tabela 2. Além disso, estudos têm sugerido forte correlação entre a FPP

com o volume muscular e a força de membros superiores e inferiores [52], além de associá-la diretamente à capacidade funcional de indivíduos com DPOC e inversamente ao risco de mortalidade [10,53,54].

Um dado interessante foi que nosso estudo encontrou uma correlação moderada entre os diferentes instrumentos que avaliam a capacidade funcional por diferentes vias metabólicas, mesmo considerando a subjetividade intrínseca do DASI. Apesar de as três ferramentas — TC6, FPP e questionário DASI — avaliarem a capacidade funcional, cada uma delas se utiliza de uma via distinta, sejam as duas primeiras de forma direta, ou a última, de forma indireta, avaliando subjetivamente tal desfecho. O TC6 é um teste de exercício dinâmico que propicia uma avaliação global dos sistemas cardiorrespiratório, muscular e metabólico e envolve um sistema energético com maior recrutamento de fibras do tipo I [55], que são de contração lenta, oxidativas. A FPP é uma avaliação da força de contração isométrica do membro superior que abrange ativação de menor quantidade de músculos e um sistema energético glicolítico, que envolve predominantemente fibras do tipo II [31]. Por outro lado, o DASI avalia indiretamente o $\dot{V}O_2$ por meio de questões relacionadas às atividades de vida diária, envolvendo a percepção e o autorrelato do indivíduo [14]. Dessa forma, apesar das vias metabólicas distintas envolvidas em cada metodologia de análise e com a subjetividade envolvida no DASI, encontramos correlações moderadas entre os desfechos encontrados em cada ferramenta.

Em relação à cinética da FC, Vasilopoulou *et al.* [17], investigaram de modo não-invasivo o TMR da FC, do débito cardíaco e do volume sistólico no início e no deslocamento do exercício de carga constante e no TC6 em indivíduos DPOC com diferentes níveis de gravidade da doença. Eles encontraram valores de TMR *off* no TC6 de ~41s, ~48s, ~69s e ~93s, respectivamente para as gravidades leve, moderada, grave e muito grave da DPOC, sendo que cada subgrupo de gravidade compunha, igualmente, 25% da amostra total. Apesar de não estratificada por gravidade, a amostra do presente estudo tem predomínio da DPOC moderada (51,7% do total), com média do TMR de (~72s), aproximando-se da resposta do subgrupo grave (~69s) do estudo de Vasilopoulou *et al.*, evidenciando maior prejuízo cardiovascular de nossa amostra. A presença da hiperinsuflação dinâmica durante o exercício impõe efeitos cardiovasculares negativos como, por exemplo, disfunção diastólica, contribuindo para piores respostas durante e após o exercício, o que pode auxiliar no entendimento desse comportamento [16,19,23]. No entanto, essa condição não foi avaliada em nosso estudo. Desse modo, sugere-se que

trabalhos futuros abordem o estudo da relação entre a hiperinsuflação dinâmica e o comportamento cinético da FC na fase de recuperação do exercício.

Pessoa *et al.* [56] também encontraram retardo na resposta cinética em indivíduos com DPOC (maiores valores de τ e TMR) relacionado ao $\dot{V}O_2$ quando comparados ao grupo controle, justificando tal achado pela gravidade da obstrução do fluxo aéreo e limitação da capacidade funcional. Contudo, a avaliação desse comportamento foi em cicloergômetro e durante a fase *on* do exercício, diferindo do nosso estudo, que avaliou na fase de recuperação do TC6.

Comparando-se as médias de τ e do TMR de nossos voluntários com os valores descritos por Simões *et al.* [21], para uma população de idosos saudáveis (55s vs. ~30s e 73s vs. ~40s, respectivamente para τ e TMR), percebemos que nossa amostra apresenta resposta ainda mais prejudicada. Possivelmente, para os nossos achados, os prejuízos na modulação autonômica cardíaca causados pela DPOC podem ter se somado aos efeitos do envelhecimento, favorecendo o retardo na resposta de recuperação da FC. Nesse mesmo sentido, Bonança *et al.* [57] demonstraram que a τ e o TMR foram maiores nos pacientes com sobreposição da Insuficiência Cardíaca (IC) na DPOC (IC-DPOC) quando comparados aos indivíduos que apresentavam apenas a IC, ressaltando que a menor eficiência ventilatória dos pacientes IC-DPOC reflete uma pior cinética *off* do $\dot{V}O_2$.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações para serem consideradas. O pequeno número de indivíduos entre as diferentes classificações GOLD não permitiu, no momento, que os resultados sejam generalizados para a população com DPOC, enquanto que indivíduos com graus de obstrução mais leves costumam ser assintomáticos e pouco assíduos nos cuidados em saúde. Além disso, devido a esse elemento da amostra, não foi possível apontar, por meio dessas estimativas, quais são os mais graves e os que mais respondem quando comparados a outras gravidades da doença. No entanto, nós ressaltamos a relevância do estudo, considerando a simplicidade, praticidade, baixo custo e concordância dos diferentes instrumentos de avaliação da capacidade profissional. De tal modo, estudos futuros são necessários para compreender e avaliar a influência da função pulmonar, bem como dos referidos sintomas da doença no comportamento de recuperação da FC nas diferentes classificações GOLD da DPOC, além de permitir, com o acompanhamento ao longo do tempo dessas variáveis, maior apoio aos programas de reabilitação desses indivíduos.

CONCLUSÃO

O desempenho do TC6 está associado diretamente a poderosos preditores, diretos e indiretos de capacidade funcional bem como, inversamente, à cinética *off* da FC em indivíduos com DPOC. Estes achados demonstram que ferramentas simples e indiretas podem ser úteis para a avaliação funcional quando a obtenção direta por meio de testes de campo estão indisponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019 Jun 24;11(6):e4985. doi: 10.7759/cureus.4985.
2. Guenette JA, Chin RC, Cheng S, et al. Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. *Eur Respir J*. 2014 Nov;44(5):1177-87. doi: 10.1183/09031936.00034714.
3. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):637-58. doi: 10.2147/copd.s4480.
4. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):972-7. doi: 10.1164/rccm.200407-855OC.
5. Haave E, Hyland ME, Skumlien S. The relation between measures of health status and quality of life in COPD. *Chron Respir Dis*. 2006;3(4):195-9. doi: 10.1177/1479972306070069.
6. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(16):1428-37. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.013.
7. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003 Feb;123(2):387-98. doi: 10.1378/chest.123.2.387.
8. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):382-6. doi: 10.1164/rccm.201209-1596OC.
9. Felipe C, Bartolome C, Miguel D, et al. Longitudinal changes in handgrip strength, hyperinflation, and 6-minute walk distance in patients with COPD and a control group. *Chest*. 2015 Oct;148(4):986-994. doi: 10.1378/chest.14-2878.
10. Burtin C, Ter Riet G, Puhan MA, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):86-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207451.

11. Schutz Y, Weinsier RL, Hunter GR. Assessment of free-living physical activity in humans: an overview of currently available and proposed new measures. *Obes Res.* 2001 Jun;9(6):368-79. doi: 10.1038/oby.2001.48.
12. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 2006 May;27(5):1040-55. doi: 10.1183/09031936.06.00064105.
13. Vilaró J, Resqueti V, Fregonezi G. Clinical assessment of exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [in Portuguese]. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(4):249-59. doi:10.1590/S1413-35552008000400002
14. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989 Sep 15;64(10):651-4. doi: 10.1016/0002-9149(89)90496-7.
15. Carvalho-Jr LCS, Trimer R, Arêas GP, et al. COPD assessment test and FEV1: do they predict oxygen uptake in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 8;13:3149-3156. doi: 10.2147/COPD.S167369.
16. Borghi-Silva A, Beltrame T, Reis MS, et al. Relationship between oxygen consumption kinetics and BODE Index in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:711-8. doi: 10.2147/COPD.S35637.
17. Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I, et al. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I-IV. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 May 31;181(3):351-8. doi: 10.1016/j.resp.2012.03.014.
18. Kern L, Condrau S, Baty F, et al. Oxygen kinetics during 6-minute walk tests in patients with cardiovascular and pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2014 Oct 29;14:167. doi: 10.1186/1471-2466-14-167.
19. van Gestel AJ, Baty F, Rausch-Osthof AK, et al. Cardiopulmonary and gas-exchange responses during the six-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2014;88(4):307-14. doi: 10.1159/000365997.
20. Morita AA, Silva LKO, Bisca GW, et al. Heart Rate Recovery, Physical Activity Level, and Functional Status in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2018 Aug;63(8):1002-1008. doi: 10.4187/respcare.05918.
21. Simões RP, Bonjorno JC Jr, Beltrame T, et al. Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous

- incremental exercise: effects of aging. *Braz J Phys Ther.* 2013 Jan-Feb;17(1):69-76. doi: 10.1590/s1413-35552012005000056.
22. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999 Oct 28;341(18):1351-7. doi: 10.1056/NEJM199910283411804.
 23. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol (1985).* 2008 May;104(5):1341-50. doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007.
 24. Furlanetto KC, Donária L, Schneider LP, et al. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2017 May;62(5):579-587. doi: 10.4187/respcare.05306.
 25. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004 Dec;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
 26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
 27. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan;13(1):1-46. doi: 10.1093/ehjci/jer316.
 28. Silva GP, Morano MT, Viana CM, et al. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2013 Jun-Aug;39(4):402-8. doi: 10.1590/S1806-37132013000400002.
 29. Coutinho-Myrrha MA, Dias RC, Fernandes AA, et al. Duke Activity Status Index for cardiovascular diseases: validation of the Portuguese translation. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Apr;102(4):383-90. doi: 10.5935/abc.20140031.
 30. Härkönen R, Piirtomaa M, Alaranta H. Grip strength and hand position of the dynamometer in 204 Finnish adults. *J Hand Surg Br.* 1993 Feb;18(1):129-32. doi: 10.1016/0266-7681(93)90212-x.
 31. Waldo BR. Grip Strength Testing. 1996;18 (5):32–35.

32. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
33. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
34. She J, Nakamura H, Makino K, et al. Selection of suitable maximum-heart-rate formulas for use with Karvonen formula to calculate exercise intensity. *Int. J. Autom. Comput.* 12, 62–69 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11633-014-0824-3>.
35. Beltrame T, Villar R, Hughson RL. Sex differences in the oxygen delivery, extraction, and uptake during moderate-walking exercise transition. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017 Sep;42(9):994-1000. doi: 10.1139/apnm-2017-0097.
36. Hughson RL, Morrissey M. Delayed kinetics of respiratory gas exchange in the transition from prior exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982 Apr;52(4):921-9. doi: 10.1152/jappl.1982.52.4.921.
37. Fawkner SG, Armstrong N, Potter CR, et al. Oxygen uptake kinetics in children and adults after the onset of moderate-intensity exercise. *J Sports Sci.* 2002 Apr;20(4):319-26. doi: 10.1080/026404102753576099.
38. Taylor R. Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. *J Diagnostic Med Sonogr.* 1990;6(1):35-39. doi:10.1177/875647939000600106.
39. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol (1985).* 1998 May;84(5):1573-80. doi: 10.1152/jappl.1998.84.5.1573.
40. Debigaré R, Côté CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1712-7. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2104035.
41. Casaburi R. Skeletal Muscle Function in COPD. *Chest.* 2000;117(5):267S-271S. doi:10.1378/chest.117.5_suppl_1.267S-a
42. Calik-Kutukcu E, Savci S, Saglam M, et al. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2014 Jan 27;14:6. doi: 10.1186/1471-2466-14-6.
43. Zanoria SJ, ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2013;10(4):207-13. doi: 10.1177/1479972313505880.

44. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med.* 2015 Sep;109(9):1138-46. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.013.
45. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med.* 2009 Mar;103(3):421-6. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.019.
46. Hernandez NA, Teixeira D de C, Probst VS, et al. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil [in Portuguese] *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):949-956. doi:10.1590/s1806-37132009001000002
47. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112(2):219-249. doi:10.1164/arrd.1975.112.2.219.
48. Herdy AH, Caixeta A. Brazilian Cardiorespiratory Fitness Classification Based on Maximum Oxygen Consumption. *Arq Bras Cardiol.* 2016 May;106(5):389-95. doi: 10.5935/abc.20160070.
49. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, et al. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy.* 2006;92(1):11-15. doi:10.1016/j.physio.2005.05.003.
50. Dias Novaes R, Silva de Miranda A, de Oliveira Silva J, et al. Reference equations for predicting of handgrip strength in Brazilian middle-aged and elderly subjects. [in Portuguese]. *Fisioter Pesq.* 2009;16(3):217-239. <http://www.scielo.br/pdf/fp/v16n3/05.pdf>.
51. Yorke AM, Curtis AB, Shoemaker M, et al. Grip strength values stratified by age, gender, and chronic disease status in adults aged 50 years and older. *J Geriatr Phys Ther.* 2015 Jul-Sep;38(3):115-21. doi: 10.1519/JPT.0000000000000037.
52. Marino DM, Marrara KT, Ike D, et al. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int.* 2010 Sep;15(3):135-43. doi: 10.1002/pri.454.
53. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2013 Oct;42(4):956-63. doi: 10.1183/09031936.00131612.
54. Silva ALG da, Garmatz E, Goulart C da L, et al. Handgrip and functional capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Fisioter em Mov.* 2017;30(3):501-507. doi:10.1590/1980-5918.030.003.ao08.

55. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan;119(1):256-70. doi: 10.1378/chest.119.1.256.
56. Pessoa BV, Beltrame T, Di Lorenzo VA, et al. COPD patients' oxygen uptake and heart rate on-kinetics at cycle-ergometer: correlation with their predictors of severity. *Braz J Phys Ther*. 2013 Mar-Apr;17(2):152-62. doi: 10.1590/S1413-35552012005000073.
57. Bonança, Adriana Mazzuco. Cinética de recuperação das respostas metabólicas e cardiovasculares após exercício de carga constante em pacientes com IC com e sem DPOC associada: efeitos da ventilação não invasiva [Thesis]. Federal University of Sao Carlos; 2018. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/10621>. Accessed July 24, 2020.

Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono no controle autonômico cardíaco durante a manobra de arritmia sinusal respiratória em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Artigo submetido - *Pulmonology Journal*
Fator de impacto: 2.778 Qualis CAPES: A2

Patrícia Faria Camargo; Luciana Ditomaso-Luporini; Luiz Carlos Soares de Carvalho Jr;
Cássia da Luz Goulart; Guilherme Peixoto Tinoco Arêas; Natália Barbosa Tossini;
Rayane Sebold; Meliza Goi Roscani; Audrey Borghi–Silva

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da coexistência da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) na modulação autonômica cardíaca durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (MASR).

Métodos: Vinte pacientes (DPOC, n= 11; SAOS-DPOC, n= 9) foram submetidos aos testes de funções pulmonar e cardíaca, além do exame domiciliar do sono para diagnóstico e estadiamento das doenças. A frequência cardíaca (FC) e os intervalos RR (iRR) foram coletados durante a respiração espontânea (REsp) [sentado (10 minutos)] e as respirações lentas e profundas para acionar a MASR [sentado (4 minutos)].

Resultados: Ambos os grupos apresentaram respostas prejudicadas quando REsp e MASR foram comparados. Tanto os pacientes com DPOC quanto os com SAOS-DPOC apresentaram aumento da modulação simpática na MASR, observada por meio do aumento da banda BF (baixa frequência) e da razão BF/AF ($p \leq 0,05$) e diminuição da banda AF (alta frequência) ($p \leq 0,05$), um padrão oposto ao esperado. No entanto, os índices de complexidade (Apen e Sampen) diminuíram e os do domínio do tempo aumentaram apenas para SAOS-DPOC, mostrando piora importante na variabilidade total da FC durante o MASR ($p \leq 0,05$).

Conclusão: Os resultados sugerem que a concomitância da SAOS em pacientes com DPOC produz impacto negativo no controle autonômico da FC durante os exercícios de respiração lenta e profunda. Contudo, a SAOS-DPOC afetou as respostas de forma mais pronunciada, com marcado aumento da modulação simpática, redução da modulação parassimpática e da complexidade da FC. Futuros ensaios clínicos que investiguem o impacto dos exercícios respiratórios sobre esses índices autonômicos devem abordar a relevância de melhorar o equilíbrio autonômico nesses pacientes.

Palavras-chave: DPOC; SAOS; síndrome *overlap*; sistema nervoso autonômico; manobra de arritmia sinusal respiratória.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença respiratória caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo, não totalmente reversível [1], na qual os pacientes são expostos à hipoventilação e, conseqüentemente, à hipoxemia e distúrbios respiratórios durante o sono [2,3]. A maioria dos pacientes com DPOC sofre de manifestações sistêmicas como alterações no sistema nervoso autonômico [4,5], que são comumente relacionadas à inflamação sistêmica, hipoxemia, hipercapnia, hiperatividade parassimpática nas vias aéreas [6,7], ativação simpática periférica e diminuição da sensibilidade barorreflexa [4].

A associação da DPOC com outras doenças pode levar a um estado de saúde mais grave, condição na qual os pacientes ficam mais sujeitos à reinternações e exacerbações da doença. Além disso, essa coexistência prediz um maior impacto negativo nos desfechos clínicos e prognósticos, como aumento da incidência e prevalência de comorbidades e até mortes [8,9]. Nesse contexto, alguns estudos observaram a presença concomitante de DPOC e Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) [10–12], causada pela existência de fatores de risco comuns, como tabagismo, aumento da resistência das vias aéreas, inflamação sistêmica e distúrbio respiratório durante o sono.

A SAOS é um distúrbio respiratório do sono caracterizado por colapso parcial ou total recorrente das vias aéreas superiores, que resulta em aumento da resistência das vias aéreas e sono desperto com aumento do impulso respiratório neural [13]. Embora a SAOS seja caracterizada por uma fisiopatologia complexa, e os sintomas possam variar entre os pacientes, a dessaturação de oxigênio durante o sono é uma de suas conseqüências mais relevantes, estando associada à elevada morbimortalidade [14]. Estudos já demonstraram que episódios frequentes de apneia e hipopneia induzidos por colapso parcial ou total das vias aéreas superiores, fases de hiperventilação e fragmentação do sono podem alterar a modulação autonômica cardíaca de indivíduos com SAOS — caracterizada por desempenho simpático acentuado — levando a conseqüências como doenças cardiovasculares [15,16].

Assim, compreendendo a estreita relação entre o controle neural da respiração e a frequência cardíaca (FC), parece plausível que os desajustes autonômicos possam afetar negativamente os ajustes posturais e as manobras respiratórias em pacientes com SAOS e DPOC. No entanto, ainda não foi determinado se a sobreposição da SAOS na DPOC

(SAOS-DPOC) causa perda adicional da função nervosa autonômica durante a respiração espontânea (REsp) e a respiração controlada, realizada durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (MASR). Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da coexistência de SAOS na DPOC na modulação autonômica cardíaca durante a REsp e a MASR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Design de estudo

Este é um estudo transversal seguindo as recomendações da declaração STROBE. O recrutamento dos pacientes deu-se por busca ativa no Ambulatório de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos, na Unidade Saúde-Escola e em estudos anteriores realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos, entre julho de 2017 e dezembro de 2019. O estudo foi realizado conforme a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil (número do protocolo: 2.597.588). Informações sobre os objetivos, procedimentos e riscos potenciais foram fornecidas a todos os participantes, e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado antes do início do estudo.

Critérios de inclusão

Foram recrutados pacientes com diagnóstico clínico de DPOC, de acordo com os critérios estabelecidos nas diretrizes GOLD [17] — com e sem SAOS — seguindo os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [18]. Foram incluídos homens e mulheres com idade ≥ 50 anos, residentes na cidade de São Carlos / SP. Após avaliação dos prontuários, os convites foram feitos por telefone. A participação foi condicionada a um período de estabilidade da doença (pelo menos três meses a partir da última exacerbação) e uso otimizado da medicação antes do início das avaliações. Os participantes não foram incluídos no estudo caso se recusassem a participar, não atendessem ligações, fornecessem informações telefônicas imprecisas ou que fossem reportados como mortos no primeiro contato telefônico.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão incluíram uso de oxigenoterapia domiciliar ou ventilação não invasiva prévia, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial não controlada, história de arritmias cardíacas, potenciais anormalidades eletrocardiográficas, presença de insuficiência cardíaca, distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos que pudessem impedir o cumprimento do protocolo e a não realização adequada da MASR (ciclo respiratório acima de 6).

Procedimentos experimentais

As avaliações foram realizadas em quatro dias consecutivos: dia 1) avaliação clínica e da composição corporal; dia 2) testes de função pulmonar (para diagnóstico e estadiamento da doença) e ecocardiografia (para confirmação dos critérios de exclusão); dia 3) exame domiciliar do sono (para diagnóstico e estadiamento da doença); e dia 4) avaliações dos intervalos R-R (iRR) e FC durante a REsp e MASR, ambas em sedestação.

Avaliação clínica

Foram realizados anamnese e exame físico para avaliação do estado geral de saúde e medicamentos em uso. A composição corporal, a massa corporal e o índice de massa corporal foram obtidos por meio da análise de impedância bioelétrica (InBody® 720, Biospace Co. Ltd, Seul, Coreia). No dia da avaliação, os indivíduos foram orientados a usarem roupas leves e a estarem em jejum por pelo menos quatro horas [19]. Para a avaliação, os indivíduos foram posicionados em pé no centro do equipamento, descalços, braços estendidos ao lado do corpo e cabeça voltada para frente. Ao final do teste, os valores foram registrados.

Função pulmonar

A prova de função pulmonar foi realizada por meio de espirometria (CPFS/D® Medgraphic, MGC Diagnostics Corporation, St. Paul, MN, EUA). O teste foi realizado por pesquisador previamente treinado, que utilizou de manobras respiratórias convencionais, conforme as recomendações técnicas, os critérios de aceitabilidade e

reprodutibilidade da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* (ATS/ERS) [17]. Foram realizadas no mínimo três manobras forçadas, aceitáveis e reprodutíveis, e repetidas 20 minutos após a inalação do Sulfato de Salbutamol (400µg). De acordo com as recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) [1], usadas para determinar a gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC, os pacientes foram classificados como leve (GOLD I), moderado (GOLD II), grave (GOLD III), ou muito grave (GOLD IV).

Ecocardiografia Doppler

Os pacientes foram submetidos a ecocardiograma 2D em sistema iE33 (Philips[®], Andover, MA, EUA), com transdutor de matriz de 2 a 5 MHz e *software* de Doppler tecidual. O exame foi realizado por médico especialista, seguindo as recomendações da *American Society of Echocardiography* [20]. Os pacientes foram avaliados em decúbito lateral esquerdo e os indivíduos que apresentaram valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50% foram considerados com insuficiência cardíaca e foram excluídos.

Exame domiciliar do sono

O exame domiciliar do sono foi realizado com o equipamento ApneaLink[®] AIRTM (ResMed Corporation, Germany Inc. Fraunhoferstr). Após análise automática do software, os registros foram inspecionados visualmente pelo mesmo investigador para corrigir anormalidades e assegurar o registro correto dos eventos respiratórios durante o sono, conforme os critérios da AASM [18]. Foram registrados: o índice de apneia-hipopneia (IAH), índice de dessaturação durante o sono (IDO), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e a porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90% (SpO₂ <90%). O diagnóstico e a classificação da gravidade da SAOS foram realizados de acordo com o IAH por hora, seguindo as diretrizes da AASM (IAH: 5-15/h: SAOS leve; IAH: 16-30/h: SAOS moderada; IAH:> 30/h: SAOS grave). Após este exame, os indivíduos foram, então, divididos em dois grupos: i) DPOC (IAH<5/h) e ii) SAOS-DPOC (IAH>5/h) [13,18].

Registro dos intervalos R-R (iRR)

Para a avaliação dos intervalos R-R (iRR), os participantes foram orientados a absterem-se de: estimulantes; bebidas alcoólicas; fumo; prática de qualquer exercício físico exaustivo na véspera do teste e uso de broncodilatador por, pelo menos, seis horas antes do teste. No dia do exame, um avaliador devidamente treinado orientou os pacientes para que não mexessem braços e pernas durante a coleta de dados. Porém, caso fosse percebido algum desconforto, sintoma de tontura, cansaço ou fadiga, o paciente poderia solicitar a interrupção do teste a qualquer momento. O teste foi realizado em laboratório, em temperatura ambiente de 22°C e umidade relativa entre 50-60%. Os eletrodos foram colocados na configuração MC5, e os sinais eletrocardiográficos foram capturados e armazenados por meio do *software* LabChart® v.8.0 (ADInstruments, Castle Hill, Austrália). Uma taxa de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de um milissegundo foram registradas usando um bioamplificador (BioAmp FE132, ADInstruments, Sydney, Austrália).

Respiração espontânea (REsp)

Para a avaliação da respiração espontânea (REsp), foi permitido um período de repouso de dez minutos para a colocação dos eletrodos e estabilização dos parâmetros cardiovasculares (por exemplo, FC, iRR). Com os pacientes colocados na posição sentada, os iRR foram registrados por outro período de dez minutos, utilizando-se o *software* LabChart® v.8.0 (ADInstruments, Castle Hill, Austrália). A seção mais estável e livre de ruído contendo 256 pontos foi utilizada para análise [21].

Manobra de arritmia sinusal respiratória (MASR)

Na posição sentada, os indivíduos foram orientados a respirarem profunda e lentamente, variando o volume pulmonar entre a capacidade pulmonar total (inspiração máxima) e o volume residual (expiração máxima). Cada ciclo respiratório foi realizado em dez segundos (ou seja, cinco segundos para inspiração e cinco segundos para expiração), correspondendo à arritmia sinusal respiratória máxima [22]. O protocolo teve tempo total de cinco minutos, sendo executado do seguinte modo: um minuto de repouso e quatro minutos de MASR. Após esse período, os indivíduos foram orientados a respirar

normalmente. Para confirmar se o ciclo respiratório foi realizado com precisão, um *feedback* verbal foi fornecido pelo pesquisador com base no sinal de ECG e no gráfico de FC exibido no monitor do computador. Os resultados da MASR foram comparados com os resultados da REsp (dez minutos), e toda a seção foi selecionada para análise [23] (Figura 1).



Figura 1. Ilustração da monitorização de uma voluntária enquanto realizava o registro dos intervalos RR (RRi).

Além disso, dois índices principais foram usados para a análise da MASR: (i) a relação expiração/inspiração (E/I), que é composta pelos maiores valores médios de RRi obtidos durante a fase expiratória, divididos pelos menores valores médios de RRi da fase inspiratória e (ii) a diferença inspiração/expiração (ΔIE), representada pela diferença entre os maiores valores médios de FC obtidos na fase inspiratória e os menores valores médios de FC durante a fase expiratória da MASR. Para tais índices, foram selecionados os picos inspiratórios e expiratórios dos cinco ciclos mais estáveis (Figura 2) e, em seguida, realizada a média desses valores. Isso reflete que, durante a fase inspiratória, há inibição do sistema nervoso autônomo parassimpático e, conseqüente, aumento da FC, enquanto que, durante a fase expiratória, há recuperação do sistema nervoso autônomo parassimpático e diminuição da FC [24].

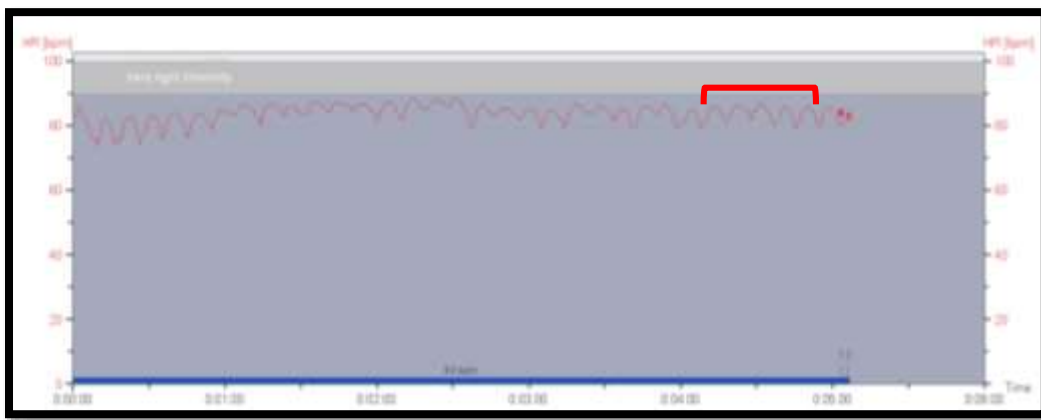


Figura 2. Ilustração da tela do sinal da MASR de um voluntário representativo, obtido no *software* Polar ProTrainer® 5.

Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A VFC foi analisada pelos métodos no domínio do tempo e da frequência por meio do *software* Kubios HRV® (versão 2.2, Finlândia). Para a REsp, a seção dos iRR mais estável e livre de ruído contendo 256 pontos foi selecionada por inspeção visual, de acordo com os critérios da *Task-Force* [21] e para a MASR foi selecionado todo o trecho que estivesse estável, respeitando o ciclo de seis respirações por minuto.

A análise no domínio do tempo forneceu a média da FC e dos iRR, a raiz quadrada das diferenças quadradas da média das FC sucessivas (rMSSD) e o índice triangular da VFC (tri-índice iRR). A análise no domínio da frequência utilizou a Transformada Rápida de Fourier nas séries temporais e permitiu a identificação da densidade espectral de potência, bem como suas bandas de frequência: baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e a relação BF/AF para o equilíbrio simpátovagal, expresso em unidades absolutas (ms²) e normalizadas (un). A análise não linear forneceu o gráfico de Poincaré (SD_1 , SD_2 e razão SD_2/SD_1), a entropia aproximada (ApEn) e os índices de entropia amostral (SampEn) [21,25]. Além disso, foi possível obter o espectro de potência da análise da VFC durante a MASR, permitindo que o sistema cardiovascular fosse avaliado de forma não invasiva em um método de registro de curto prazo [26,27].

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foram utilizados os *softwares Statistical Package for Social Science Software* versão 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e *SigmaPlot para Windows* versão 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA). Os testes de *Shapiro Wilk* e *Levenne* foram aplicados para verificar a distribuição e homogeneidade da amostra. Após a verificação, o teste t de *Student* de amostras independentes foi aplicado para comparações entre grupos. Uma ANOVA *two-way* foi aplicada para analisar quaisquer efeitos de grupo, tipo de respiração (REsp e MASR) e interações para frequências e todas as variáveis que respeitaram as premissas de normalidade. Os valores foram expressos em média e intervalos de confiança de 95% (IC95%), e o valor de significância adotado foi $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Duzentos e dezessete indivíduos foram selecionados de uma lista de pacientes dos Ambulatórios de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos, da Unidade Saúde-Escola e de estudos anteriores realizados no LACAP. Após a triagem telefônica, 175 pacientes foram excluídos, 42 foram convidados a participar do estudo e foram alocados em um dos dois grupos experimentais. Os motivos das exclusões são especificados na Figura 3.

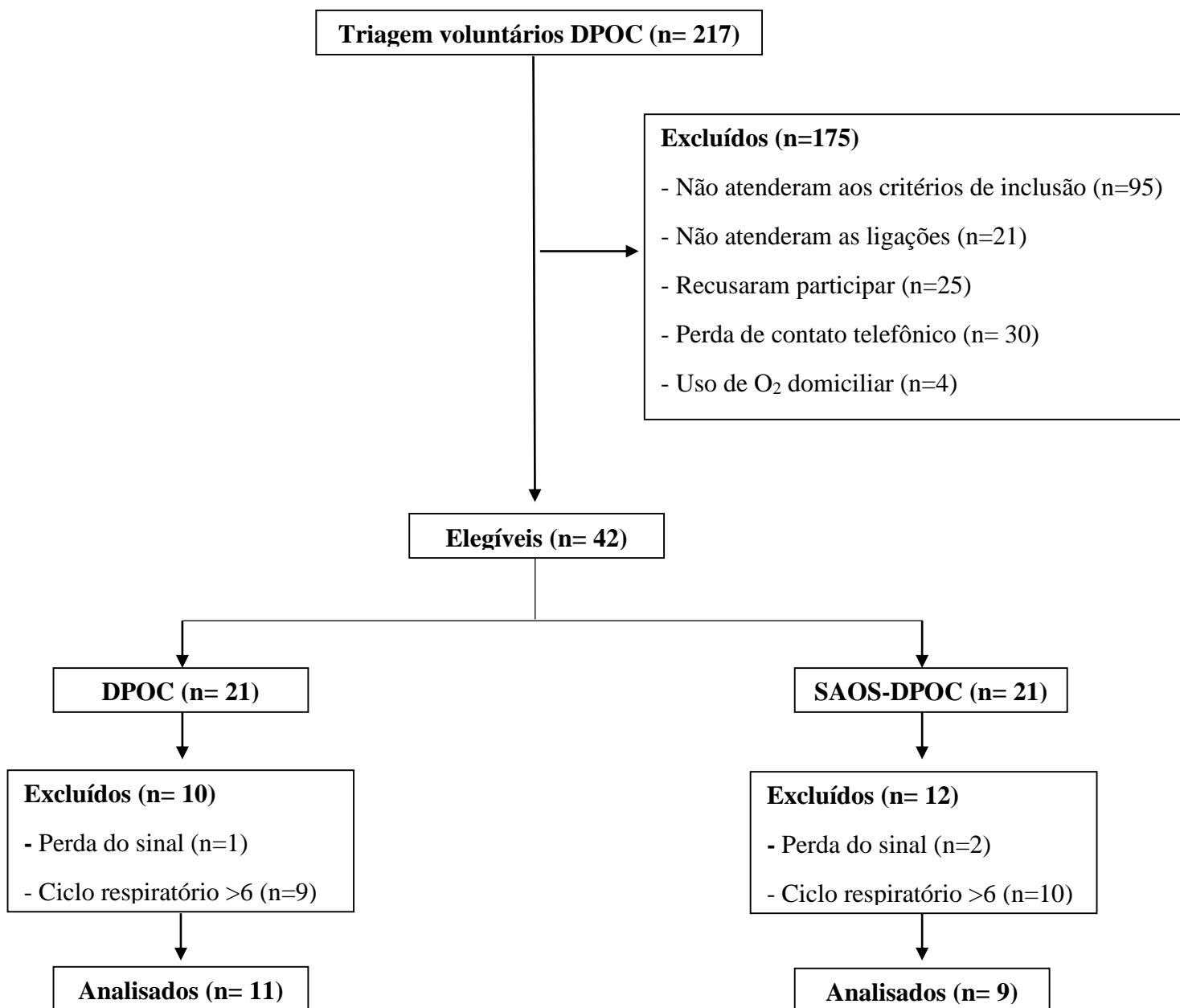


Figura 3. Fluxograma do estudo. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; O₂: oxigênio.

Os dados antropométricos, as características pulmonares, do sono e os medicamentos em uso são apresentados na Tabela 1. A maioria dos pacientes com DPOC apresentava GOLD nos estágios II e III (91% no grupo DPOC e 100% no grupo SAOS-DPOC). É possível observar que o grupo SAOS-DPOC apresentou média de idade superior ao grupo DPOC e, como esperado, maiores valores de IAH e IDO ($p= 0,04$; $p= 0,03$, respectivamente). Além disso, houve maior frequência do uso de SABA e betabloqueadores para DPOC em comparação com SAOS-DPOC. Por outro lado, o uso de LAMA foi usado com mais frequência pelo grupo SAOS-DPOC ($p= 0,04$).

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínica dos participantes.

	DPOC (n=11)	SAOS-DPOC (n=9)	<i>p</i>
<i>Demográficas</i>			
Homens _n (%)	6 (54,5)	7 (77,8)	0,19
Idade (anos)	61 (56 – 66)	69 (62 - 75)	0,05
<i>Antropométricas</i>			
Massa corporal (kg)	64,3 (56,1 – 72,6)	69,5 (56,5 – 82,4)	0,74
Estatura (m)	1,66 (1,59 – 1,72)	1,63 (1,57 – 1,69)	0,31
IMC (kg/m ²)	23,3 (20,9 – 25,7)	26 (22,3 – 29,6)	0,30
<i>Função Pulmonar</i>			
VEF ₁ % pred.	52 (36 – 67,9)	54,6 (42,1 – 67)	0,68
VEF ₁ /CVF	0,48 (0,40 – 0,55)	0,48 (0,39 – 0,58)	0,81
GOLD (I / II / III / IV)	1 / 2 / 8 / 0	0 / 6 / 3 / 0	0,56
<i>Polissonografia</i>			
IAH (/h)	3 (2 – 4)	20,9 (4 -37,6)	0,04
IDO (/h)	5,4 (4,2 – 6,5)	19 (7,1 – 30,9)	0,03
SpO ₂ média (%)	88,7 (86,6 – 90,8)	90,4 (89,3 - 91,6)	0,12
SpO ₂ <90% (% do tempo total de sono)	65,1 (39,3 – 90,8)	45,3 (24,5 – 66,1)	0,25
SAOS (Leve / Moderada / Grave)	-	5 / 2 / 2	-
<i>Medicamentos</i>			
SABA _n (%)	10 (91)	6 (66,7)	0,007
LABA _n (%)	4 (36,4)	4 (44,4)	0,49
LAMA _n (%)	1 (9,1)	4 (44,4)	0,04
Corticóide inalatório _n (%)	5 (45,5)	3 (33,3)	0,37
Betabloqueador _n (%)	2 (18,2)	0 (0)	-

Dados expressos em média e intervalo de confiança 95% (IC95%), DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada; IAH: índice de apneia/hipopneia; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; SABA: beta-2-agonista de curta ação; LABA: beta-2-agonista de longa ação; LAMA: anticolinérgico de ação prolongada.

Os índices da VFC durante a REsp e MASR foram apresentados na Tabela 2. Durante a REsp, o grupo SAOS-DPOC apresentou menores valores na resposta simpática e na VFC global [avaliada pelos índices BF (ms^2) e SD_2 , respectivamente], quando comparado ao grupo DPOC ($p < 0,05$). Além disso, durante a MASR, o grupo SAOS-DPOC apresentou menor equilíbrio simpátovagal e menor complexidade quando comparada ao DPOC ($p < 0,05$). Também observamos interação entre grupo e tipo de respiração para a relação BF/AF ($p < 0,05$), indicando que a presença concomitante da SAOS provoca menor equilíbrio simpátovagal. Além disso, os grupos apresentaram respostas opostas quando se comparou REsp e MASR ($p < 0,05$). Enquanto que o grupo DPOC aumentou a banda de BF (nu) e a relação BF/AF durante a MASR ($p < 0,05$), o grupo SAOS-DPOC aumentou os índices representativos de variabilidade total como o STD RR, STD FC, o que pode ser devido à grande elevação da banda de BF (nu), BF/AF, SD_2 , SD_2/SD_1 , enquanto que o AF (nu) que expressa a modulação parassimpática, e a ApEn e a SampEn (que estão relacionadas à complexidade da variabilidade) reduziram durante a manobra ($p < 0,05$).

Os índices ΔIE e E/I e o espectro de potência durante a MASR são apresentados na Tabela 3 e na Figura 4, respectivamente. Não houve diferenças entre os grupos para essas variáveis. Entretanto, em relação à comparação entre os picos espectrais de cada grupo durante a MASR, o grupo SAOS-DPOC apresentou pico espectral inferior em relação ao grupo DPOC.

Tabela 2. Comparação dos índices da VFC entre a REsp e MASR

	REsp		MASR		p Grupo	p Tipo de Respiração	p Interação
	DPOC (N=11)	SAOS-DPOC (n=9)	DPOC (N=11)	SAOS-DPOC (n=9)			
Mean RR (ms)	846,3 (774,6 – 918,1)	807,6 (712,7 – 902,5)	740 (673,7 – 806,4)	733,4 (633,6 - 833,2)	0,26	0,36	0,95
STD RR (ms)	22,1 (14,2 – 30)	17,7 (13 – 22,5)	27,8 (13,5 – 42,2)	31,7 (8,5 – 55) ^α	0,07	0,005	0,43
Mean FC (1/min)	71,9 (65,8 – 78,1)	75,8 (67,3 – 84,3)	81,4 (74 – 88,8)	82,6 (71,8 – 93,3)	0,24	0,44	0,93
STD FC (1/min)	2 (1,3 – 2,6)	1,8 (1,2 – 2,4)	3 (1,7 – 4,3)	3,4 (1 – 5,9) ^α	0,25	0,005	0,51
rMSSD (ms)	17,7 (12,8 – 22,6)	17,4 (11,8 – 23)	15,7 (7,7 – 23,8)	19,3 (5,5 – 33,1)	0,25	0,27	0,29
RR tri-index	5,8 (4,2 – 7,4)	5,3 (3,7 – 7)	6,3 (4,5 – 8,2)	7 (2,9 – 11,1)	0,14	0,15	0,43
BF (ms ²)	422,4 (55,8 – 788,9)	136,2 (18,6 – 253,8) [†]	1530,9 (707,9 – 2353,9) [*]	765,7 (178,8 – 1352,6) ^{#α}	0,04	0,002	0,35
AF (ms ²)	239 (-3,9 – 481,9)	126,1 (39,7 – 212,6)	67,9 (30,2 – 105,6)	75,3 (-9,5 – 130,2)	0,43	0,10	0,37
BF (nu)	58 (42,7 – 73,4)	48,5 (30 – 67)	95,9 (92,3 -99,5) [*]	87,3 (76,6 – 98,1) ^α	0,14	<0,001	0,81
AF (nu)	41,8 (26,5 – 57)	51,3 (32,8 – 70)	4 (0,4 – 7,7) [*]	12,6 (1,9 – 23,4) ^α	0,14	<0,001	0,80
BF/AF (nu)	2,3 (1 – 3,7)	1,8 (0,1 – 3,6)	33 (9,8 – 56,2) [*]	13,8 (2,2 – 30) ^{#α}	0,02	<0,001	0,03
SD ₁ (ms)	12,6 (9,1 – 16)	12,3 (8,4 – 16,3)	11,2 (5,5 – 16,9)	13,8 (3,9 – 23,6)	0,25	0,26	0,29
SD ₂ (ms)	30,1 (18,2 – 43,4)	21,4 (15,2 – 27,5) [†]	37,6 (18,1 – 57) [*]	42,2 (11,2 – 73,3) ^{#α}	0,04	0,007	0,62
SD ₂ /SD ₁	2,4 (1,69 – 3,18)	1,9 (1,33 – 1,50)	3,4 (3 – 3,8) [*]	3 (2,7 – 3,3) ^α	0,07	0,005	0,73
ApEn	1,1 (1,03 - 1,1)	1,1 (1,03 – 1,1)	0,4 (0,4 – 0,5) [*]	0,5 (0,3 – 0,6) ^α	0,68	<0,001	0,86
SampEn	1,7 (1,4 – 1,9)	1,8 (1,5 – 2)	0,8 (0,5 – 1) [*]	1,1 (0,7 – 1,5) ^{#α}	0,05	<0,001	0,30

Dados expressos em média e intervalo de confiança de 95% (IC95%). DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Apneia Obstrutiva do Sono; REsp: respiração espontânea; MASR: manobra de arritmia sinusal respiratória; Média RR: média dos intervalos RR; STD RR: desvio padrão dos intervalos RR; FC: frequência cardíaca; STD FC: desvio padrão da frequência cardíaca; rMSSD: raiz quadrada das diferenças médias quadradas de RRi sucessivos; Tri-índice RR: índice triangular da VFC; BF: potência na banda de baixa frequência; AF: potência na banda de alta frequência; nu: unidades normalizadas; BF/AF: relação entre a potência BF e a potência AF; SD₁: atividade parassimpática; SD₂: variabilidade global; SD₂/SD₁: razão entre as variações curta e longa dos RRi; ApEn: Entropia Aproximada; SampEn: Amostra de entropia. *Diferença entre DPOC (REsp) e DPOC (MASR); α Diferença entre SAOS-DPOC (REsp) e SAOS-DPOC (MASR); † Diferença entre DPOC (REsp) e SAOS-DPOC (REsp); # Diferença entre DPOC (MASR) e SAOS-DPOC (MASR).

Tabela 3. Índices e pico espectral obtidos na MASR.

	DPOC (n=11)	SAOS-DPOC (n=9)	<i>p</i>
Δ I/E	6,9 (4,2 – 9,6)	7,1 (2,9 – 11,3)	0,92
Razão E/I	1,1 (1,06 – 1,1)	1,1 (1,04 – 1,1)	0,93
Pico espectral (PSD (S ² /Hz))	0,162 (0,099 – 0,225)	0,078 (0,012 – 0,143)	0,05

Dados expressos em média e intervalo de confiança de 95% (IC95%). DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono; MASR: manobra de arritmia sinusal respiratória; Δ I/E: diferenças inspiratório-expiratórias em batimentos por minuto; E/I: relação inspiratória/expiratória; PSD: densidade espectral de potência.

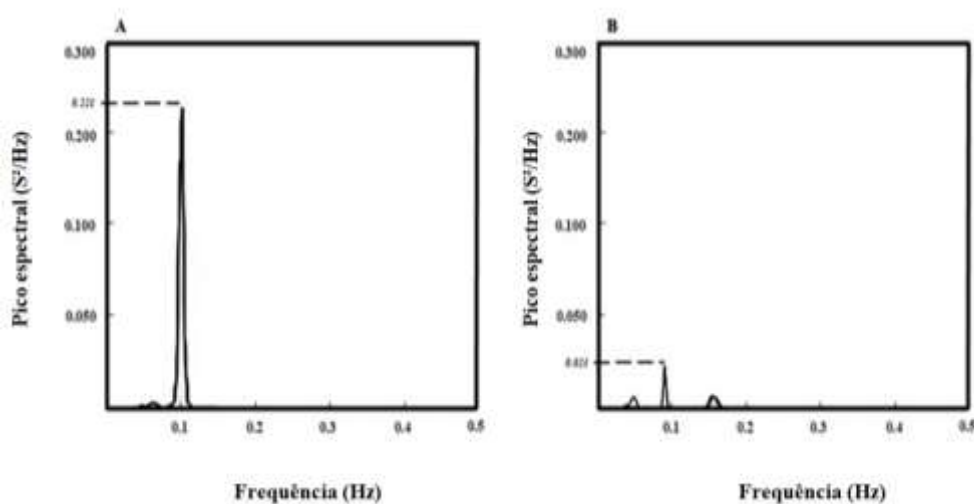


Figura 4. Ilustração do pico espectral de potência obtido durante a manobra de arritmia sinusal respiratória dos grupos representativos. (A): DPOC; (B): SAOS-DPOC.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a comparar o impacto da coexistência da SAOS na DPOC na REsp e MASR. Os resultados demonstraram que: i) ambos os grupos apresentaram respostas inadequadas na comparação de REsp e MASR, com maiores valores da relação BF e BF/AF durante a MASR; ii) SAOS-DPOC apresentou menores valores de VFC total e balanço simpátovagal (relação BF/AF) durante a REsp e menor complexidade durante a RSA-M; iii); o grupo SAOS-DPOC apresentou maior modulação simpática e menor balanço simpátovagal, bem como pior complexidade da VFC durante a MASR em comparação aos pacientes com DPOC.

Controle autonômico cardíaco durante a respiração espontânea

O comprometimento simpatovagal é observado em muitas populações com doenças crônicas, o que favorece uma resposta de predominância simpática [28], e corrobora nossos achados. Na DPOC, a limitação ao fluxo aéreo e a perda da complacência pulmonar resultam em alterações no padrão respiratório e, conseqüentemente, no volume e na capacidade pulmonar. Essas condições levam a uma série de ajustes envolvendo os receptores periféricos, centrais e o controle cardiopulmonar para manter a homeostase [28]. Na SAOS, a obstrução parcial ou total do fluxo aéreo pode gerar hipóxia e reoxigenação intermitentes, contribuindo para o aumento de pressões intratorácicas negativas, com maior assistência do sistema nervoso autonômico (SNA), da pressão arterial sistêmica e despertares recorrentes. Como resultado, a SAOS leva à fragmentação do sono, aumento do estresse oxidativo, inflamação sistêmica e, conseqüentemente, efeitos cardiovasculares adversos [29].

Em um estudo realizado por Reis *et al.* [30], pacientes com DPOC mostraram atividade simpática reduzida em comparação ao grupo controle e, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), foi observada diminuição da atividade simpática e parassimpática na condição de repouso. No entanto, no presente estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos em relação aos componentes simpático e parassimpático (BF e AF, respectivamente) durante a respiração espontânea.

A DPOC é conhecida por acarretar alterações na circulação pulmonar, causadas pela remodelação vascular induzida por hipóxia [31]. Essa condição de hipoxemia altera o controle barorreflexo da FC e da atividade simpática, o que resulta níveis elevados de FC, pressão arterial e vasoconstrição induzida pelo simpático [32]. Contudo, o presente estudo foi composto por uma amostra de pacientes com DPOC classe II e III e que não apresentava hipoxemia ao repouso, justificando, assim, a ausência de diferenças entre os grupos na condição de REsp.

Todavia, no grupo SAOS-DPOC, a hipoxemia ocorre nas situações recorrentes durante o sono. Assim, esperava-se que este apresentasse um maior comprometimento da modulação autonômica cardíaca. Entretanto, somente o índice relativo à VFC total mostrou redução dos valores no grupo SAOS-DPOC durante a REsp. Tal suposição é sustentada pela sobreposição de fatores de risco [tabagismo, inflamação, medicamentos (corticosteroides)], que implicam alterações da mecânica ventilatória durante o sono e aumento do trabalho respiratório e, portanto, maior dano cardiovascular [29,32,33]. De acordo com nossos resultados, a SAOS-DPOC apresentou pior equilíbrio simpatovagal e

variabilidade total das respostas quando comparada à DPOC isoladamente. Esses resultados estão de acordo com os achados de Taranto-Montemurro *et al.* [34], e indicam aumento da morbimortalidade quando os dois distúrbios são coexistentes. Ainda, de acordo com Taranto-Montemurro *et al.*, pacientes com SAOS-DPOC apresentam menor AF (un) e maior BF (un) em comparação com pacientes com DPOC. No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para tais índices, mesmo observando o comportamento oposto [valores menores para BF (un) e valores maiores para AF (un)].

Nesse sentido, indivíduos com SAOS-DPOC apresentam pior condição para produzir ajustes autonômicos [35-37], o que contribui para uma maior ativação do sistema simpático e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular [38-41]. Estudos mostram que tanto a DPOC quanto a SAOS afetam negativamente os níveis de saturação periférica de oxigênio, o que pode ser justificado pela gravidade da doença ou pela força dos músculos respiratórios e resistência das vias aéreas [37,42]. No entanto, tais conseqüências deletérias não foram avaliadas em nosso estudo.

Controle autonômico cardíaco durante a MASR

Os índices da VFC obtidos a partir das respostas da MASR forneceram informações relevantes sobre o risco cardiovascular. Curiosamente, em nosso estudo, ambos os grupos apresentaram respostas inadequadas quando os comparamos durante a REsp e a MASR. Nesse sentido, tanto a DPOC quanto a SAOS-DPOC apresentaram aumento da modulação simpática, observada através dos aumentos da banda de BF e da relação BF/AF. Contudo, o grupo SAOS-DPOC apresentou importante aumento desses índices, associado à redução da AF durante a MASR, bem como redução da complexidade da VFC. Acreditamos que tanto a DPOC quanto a SAOS podem afetar as respostas da MASR, pois a hiperativação simpática [43] está presente nas disfunções crônicas que afetam tanto a complacência como a resistência pulmonar [44,45]. Contudo, tais variáveis não foram examinadas em nosso estudo.

Além disso, de acordo com o estudo de Mazzuco *et al.* [45], em seu estudo com indivíduos com DPOC, respostas inadequadas foram observadas durante a MASR, indicando que tal manobra pode ser um indicador poderoso de prejuízos no SNA. Além disso, esse grupo de pacientes apresentou forte correlação negativa entre os índices lineares da VFC e a capacidade de difusão pulmonar pelo gás carbônico. Essa relação pode ser justificada pelos resultados de Reis *et al.* [46], que mostraram um tônus vagal

deprimido em indivíduos com DPOC que apresentavam força muscular respiratória comprometida.

No presente estudo, os pacientes com SAOS-DPOC apresentaram respostas simpáticas e parassimpáticas inadequadas durante a MASR — representada por BF e AF — enquanto os pacientes com DPOC apresentaram respostas inadequadas apenas em BF, AF e relação BF/AF. Além disso, os pacientes com SAOS-DPOC também demonstraram menor equilíbrio simpatovagal (relação BF/AF), e menor complexidade da VFC. Desse modo, parece que a presença da SAOS na DPOC pode agravar o comprometimento do controle autônomo da FC, que induz ajustes respiratórios desordenados, os quais foram aqui representados por índices lineares e não lineares.

Em relação ao impacto da SAOS na DPOC na modulação autonômica cardíaca, o estudo de Zangrando *et al.* [12], observou que seu grupo SAOS-DPOC apresentou maior modulação simpática durante a MASR em comparação ao grupo DPOC. No entanto, apesar do maior comprometimento da função pulmonar demonstrado pelo grupo DPOC, sua amostra era heterogênea e incluía, também, indivíduos com SAOS leve. Dessa forma, a avaliação do real impacto da SAOS no comportamento da modulação autonômica cardíaca de paciente com DPOC pode ter sofrido o viés da presença desses pacientes no grupo DPOC.

Pacientes com DPOC ou SAOS, isoladamente, apresentam alterações na modulação autonômica cardíaca, o que reduz a adaptabilidade autonômica cardíaca e pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares [34]. Uma vez que as manobras respiratórias desempenham um papel importante na ativação do tônus parassimpático, a aplicação e o ensino dessas técnicas pode ser benéfico para pacientes com DPOC e/ou SAOS [24]. Nesse contexto, esses achados podem contribuir para a adaptação e aprimoramento dos protocolos de reabilitação, sobretudo para melhorar o controle autônomo, induzido por manobras respiratórias controladas.

Esses achados também podem ser potencialmente relevantes no cenário clínico, uma vez que: i) um melhor manejo da DPOC reforça a necessidade de se investigar a SAOS em pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas, especialmente porque a sobreposição de doenças pode resultar em maiores limitações cardiovasculares e riscos para esses indivíduos; ii) é importante avaliar a VFC desses indivíduos em diferentes padrões respiratórios, o que pode ser útil para se verificar os benefícios de diversas intervenções, como exercícios físicos e/ou treinamento muscular respiratório aplicado em programas de reabilitação para indivíduos com doenças isoladas ou sobrepostas.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, não avaliamos o impacto da gravidade da doença em pacientes com DPOC e SAOS, o que seria interessante e pode ser abordado em estudos futuros. Em segundo lugar, a função pulmonar dos indivíduos de ambos os grupos foi avaliada por espirometria em vez da pletismografia de corpo inteiro, que é o método padrão-ouro para o diagnóstico e estadiamento da doença. Apesar de fornecer dados interessantes que auxiliariam o entendimento da relação entre a gravidade da DPOC e as alterações nos índices da VFC, a pletismografia de corpo inteiro é restrita a centros de pesquisa por seu alto custo. Nesse sentido, utilizamos o estadiamento já definido pela GOLD, que é amplamente divulgado e utilizado na comunidade científica e na prática clínica.

Por fim, a redução da amostra deve-se principalmente ao fato de que, em nosso estudo, foram considerados critérios de exclusão rigorosos, principalmente considerando a coexistência das duas doenças como, por exemplo, o uso da CPAP [6,47], o que poderia mitigar os desconpassos no controle nervoso autonômico da FC demonstrados no presente estudo e constituiria um potencial viés.

CONCLUSÕES

Concluimos que pacientes com SAOS-DPOC apresentam anormalidades da função nervosa autonômica, em particular, uma resposta deprimida da VFC total em REsp, quando comparados com pacientes que apresentam a DPOC isolada. Além disso, embora a DPOC "*per se*" provoque respostas autonômicas prejudicadas durante a MASR, os efeitos deletérios são ainda mais graves na sobreposição dessas doenças, como respostas prejudicadas na variabilidade total, aumento acentuado na modulação simpática e redução da complexidade do SNA. Esses achados podem indicar que as estratégias direcionadas ao controle da respiração profunda podem ser eficazes na estimulação do controle nervoso autonômico da FC, além de fornecer uma ferramenta importante a ser usada em ambientes clínicos. Nesse contexto, futuros ensaios clínicos devem abordar a relevância de estratégias terapêuticas que objetivem melhorar o equilíbrio autonômico dos pacientes com sobreposição das doenças SAOS e DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019 Jun 24;11(6):e4985. DOI: 10.7759/cureus.4985.
2. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, et al. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med*. 1979 Apr;66(4):573-9. DOI: 10.1016/0002-9343(79)91166-5.
3. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 25;28(153):190064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2019.
4. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3618-24. DOI: 10.1378/chest.128.5.3618.
5. Camillo CA, Laburu Vde M, Gonçalves NS, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1054-62. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.014.
6. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2008 Aug;102(8):1117-23. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.016.
7. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1503-10. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.015.
8. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, et al. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 31;12:467-475. DOI: 10.2147/COPD.S122382.
9. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12. DOI: 10.2147/COPD.S31236.
10. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):421-31. DOI: 10.1111/resp.12062.
11. Du W, Liu J, Zhou J, et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition

- Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Feb 27;13:665-674. DOI: 10.2147/COPD.S148735.
12. Zangrando KTL, Trimer R, de Carvalho LCS Jr, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 26;13:1343-1351. DOI: 10.2147/COPD.S156168.
 13. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. DOI: 10.5664/jcsm.6506.
 14. Xiao SC, He BT, Steier J, et al. Neural Respiratory Drive and Arousal in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea. *Sleep*. 2015 Jun 1;38(6):941-9. DOI: 10.5665/sleep.4746.
 15. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983 Sep 1;52(5):490-4. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90013-9.
 16. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984 Jan 21;1(8369):126-31. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90062-x.
 17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
 18. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
 19. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
 20. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1-64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.

21. Guidelines 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: 354–381. DOI: 10.1093/oxfordjournals.
22. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994 Jul;267(1 Pt 2):H33-40. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H33.
23. O'Brien IA, Corral RJ. Cardiovascular autonomic function testing: an automated method for measuring heart rate variation. *Diabet Med*. 1985 Mar;2(2):143-4. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1985.tb00620.x.
24. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Aug;287(2):H728-34. DOI: 10.1152/ajpheart.00825.2003.
25. Mahananto F, Igasaki T, Murayama N. Potential force dynamics of heart rate variability reflect cardiac autonomic modulation with respect to posture, age, and breathing pattern. *Comput Biol Med*. 2015 Sep;64:197-207. DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.005.
26. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981 Jul 10;213(4504):220-2. DOI: 10.1126/science.6166045.
27. Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. *Front Neurol*. 2019 May 29;10:545. DOI: 10.3389/fneur.2019.00545.
28. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):597-601. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2007085.
29. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug;31(8):1079-85.
30. Reis MS, Ana P, Rodrigo P, et al. Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver [in Portuguese]. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14: 106–113. DOI: 10.1590/S1413-35552010005000003.

31. Bakakos P, Patentlakis G, Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(14):1599-609. DOI: 10.2174/1568026616666150930121157.
32. Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol.* 2003 Oct 1;552(Pt 1):295-302. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.050708.
33. Wozniak K, Sleszycka J, Safianowska A, et al. Systemic inflammation in peripheral arterial disease with or without coexistent chronic obstructive pulmonary disease: analysis of selected markers. *Arch Med Sci.* 2012 Jul 4;8(3):477-83. DOI: 10.5114/aoms.2012.29403.
34. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E, et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *COPD.* 2016 Dec;13(6):706-711. DOI: 10.1080/15412555.2016.1199668.
35. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989 Nov;67(5):2095-100. DOI: 10.1152/jappl.1989.67.5.2095.
36. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989 Nov;67(5):2101-6. DOI: 10.1152/jappl.1989.67.5.2101.
37. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015 Jan;147(1):266-274. DOI: 10.1378/chest.14-0500.
38. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2034-41. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
39. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009 Dec;122(12):1122-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.04.026.
40. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000132.
41. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 11;57(2):119-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.627.

42. Reis MS, Sampaio LM, Lacerda D, et al. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci*. 2010 Oct;6(5):719-27. DOI: 10.5114/aoms.2010.17087.
43. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994 Nov;106(5):1432-7. DOI: 10.1378/chest.106.5.1432.
44. Corbo GM, Inchingolo R, Sguela GA, et al. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease --a pilot study. *COPD*. 2013 Apr;10(2):200-7. DOI: 10.3109/15412555.2012.710667.
45. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MP, et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Aug 17;10:1651-61. DOI: 10.2147/COPD.S81736.
46. Reis MS, Arena R, Deus AP, et al. Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Apr;65(4):369-75. DOI: 10.1590/S1807-59322010000400004.

Apneia Obstrutiva do Sono reduz a capacidade funcional e impacta negativamente no comportamento autonômico cardíaco durante o exercício submáximo em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: um estudo de seguimento

Artigo submetido - *Respiratory Medicine*

Fator de impacto: 3,09

Qualis: A2

RESUMO

Introdução: A capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são marcadores prognósticos importantes na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e na síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). No entanto, o impacto da sobreposição dessas doenças e do seguimento clínico em um ano ainda não foi avaliado.

Objetivos: Avaliar se a presença de SAOS pode impactar negativamente o desempenho funcional e o controle autonômico cardíaco durante o exercício em indivíduos com DPOC. Adicionalmente, verificar se a sobreposição dessas doenças poderia levar a piores desfechos clínicos durante o seguimento de um ano.

Métodos: Trinta e quatro pacientes foram submetidos aos testes de função pulmonar, ecocardiografia e polissonografia para confirmação diagnóstica, estadiamento da doença, exclusão de quaisquer alterações cardíacas e alocação entre os grupos. Em seguida, os pacientes foram submetidos ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) para avaliar a capacidade funcional e a VFC durante o exercício. Posteriormente, os pacientes foram acompanhados durante doze meses subsequentes para registro de desfechos como exacerbação, hospitalização e óbitos. Concluído esse período, os pacientes foram reavaliados para verificar as hipóteses do estudo.

Resultados: Ambos os grupos apresentaram declínio do desempenho funcional no decorrer de um ano. Contudo, o grupo SAOS-DPOC apresentou maior prejuízo funcional quando comparado ao grupo DPOC ($p=0,003$). Consequentemente, este mesmo grupo também apresentou piores respostas autonômicas cardíacas durante o TC6 com maior ativação parassimpática ($p=0,03$) e menor complexidade do sistema nervoso autonômico, além de apresentar maior probabilidade de exacerbação ($p=0,03$) no decorrer de um ano de acompanhamento.

Conclusão: A SAOS associada à DPOC produz efeitos deletérios no desempenho funcional, bem como maior desequilíbrio autonômico que impacta negativamente nos desfechos clínicos.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Apneia obstrutiva do sono; teste de caminhada de seis minutos; variabilidade da frequência cardíaca; desfechos clínicos

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença crônica de caráter progressivo [1] que, associada a outras doenças, torna o estado de saúde do indivíduo mais grave e, conseqüentemente, mais sujeito a reinternações e exacerbações da doença, com maior incidência e prevalência de comorbidades, levando a um impacto negativo nos desfechos clínicos e no prognóstico desses pacientes [2–4]. Nesse contexto, alguns estudos têm observado a presença concomitante da DPOC e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) devido a fatores semelhantes compartilhados entre si, como: tabagismo, aumento da resistência das vias aéreas e inflamação sistêmica [4–8].

A SAOS é caracterizada por um distúrbio respiratório de etiologia multifatorial, com episódios recorrentes de obstrução do fluxo das vias aéreas, devido ao colapso total ou parcial das vias aéreas superiores durante o período de sono [9].

Os sintomas dos indivíduos afetados por essa doença incluem ronco alto, sonolência diurna excessiva, transtornos de personalidade e comprometimento da qualidade de vida [10]. Eventos recorrentes de apneia-hipopneia durante o sono causam uma cascata intermitente de hipóxia e reoxigenação, com aumento da pressão intratorácica negativa, da ativação do sistema nervoso autônomo (SNA), da pressão arterial sistêmica e de microdespertares recorrentes, que levam à fragmentação do sono e provocam aumento do estresse oxidativo, inflamação sistêmica, predisposição à aterosclerose e, conseqüentemente, a efeitos cardiovasculares adversos, tornando-se mais relevantes em indivíduos em que há uma sobreposição das duas doenças — DPOC e SAOS [11–13].

Estudos têm demonstrado que a intolerância ao exercício está diretamente relacionada à gravidade da DPOC [14,15], assim como da SAOS [4,8], e pode ser de causa multifatorial, envolvendo os sistemas respiratório [15], musculoesquelético [16] e cardiovascular [17-20]. Essas doenças desencadeiam sintomas como dispneia e fadiga, limitando a execução de atividades físicas e contribuindo para um declínio progressivo com redução da força, da resistência muscular e da qualidade de vida [20,21].

Além disso, as conseqüências sistêmicas da DPOC e da SAOS promovem desajustes no SNA sobre o controle da frequência cardíaca (FC), e tais manifestações, especialmente a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), estão associadas ao aumento do risco para morte súbita [6,22]. Nesse contexto, os índices da VFC e suas modificações representam indicadores valiosos e precoces de comprometimento da saúde cardiovascular [23,24].

Considerando que a capacidade funcional e o controle autonômico de indivíduos com DPOC encontram-se severamente prejudicados devido às limitações sistêmicas que se manifestam, resultando em prejuízos no desempenho autônomo de suas atividades diárias [25], acredita-se que a concomitância da SAOS resultaria maior déficit funcional e desajustes autonômicos durante o exercício, com impacto clínico negativo em seguimento desses pacientes.

Nesse sentido, o objetivo primário do estudo foi avaliar se a presença da SAOS pode impactar negativamente o desempenho funcional e o controle autonômico cardíaco durante o exercício em indivíduos com DPOC e, como objetivo secundário, verificar se a sobreposição dessas doenças poderia levar a piores desfechos clínicos durante o seguimento de um ano.

MATERIAL E MÉTODOS

Design de estudo

Este é um estudo prospectivo e observacional, com acompanhamento de um ano de pacientes com diagnóstico de DPOC e SAOS-DPOC, de acordo com as recomendações de STROBE. Para o recrutamento dos pacientes, foram triados os pacientes do Ambulatório de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos, da Unidade Saúde-Escola e de estudos anteriores realizados no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos, por meio do levantamento de dados diagnósticos prévios obtidos nos prontuários, entre julho de 2017 e novembro de 2020. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil (número do protocolo: 2.597.588). Informações sobre os objetivos, procedimentos e riscos potenciais foram fornecidas a todos os participantes, e um termo de consentimento foi assinado antes do início das atividades propostas.

Critério de inclusão

Foram convidados a participar do estudo pacientes com diagnóstico clínico de DPOC, de acordo com os critérios estabelecidos nas diretrizes GOLD [26] — com e sem SAOS — seguindo os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [27]. Foram incluídos homens e mulheres com idade ≥ 50 anos, residentes na cidade de São

Carlos/SP. Após avaliação dos prontuários, os convites à participação foram feitos por telefone. A participação foi condicionada a um período de estabilidade da doença (pelo menos três meses a partir da última exacerbação) e em uso otimizado da medicação antes do início das avaliações. Os participantes não foram incluídos no estudo caso se recusassem a participar, não atendessem ligações, fornecessem informações telefônicas imprecisas ou tivessem morrido, quando do primeiro contato telefônico.

Critério de exclusão

Os critérios de exclusão incluíram uso de oxigenoterapia domiciliar ou ventilação não invasiva prévia, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, história de arritmias cardíacas, presença de insuficiência cardíaca, distúrbios neurológicos e/ou ortopédicos que pudessem impedir o cumprimento das atividades propostas.

Procedimentos experimentais

As avaliações foram realizadas em quatro dias consecutivos: dia 1) avaliação clínica; dia 2) testes de função pulmonar (para diagnóstico e estadiamento da doença) e ecocardiografia (para confirmação dos critérios de exclusão); dia 3) exame domiciliar do sono (para diagnóstico e estadiamento da doença); dia 4) teste de caminhada de seis minutos (TC6) com coleta de intervalos R-R (iRR) e frequência cardíaca (FC).

Avaliação clínica

Anamnese e exame físico foram realizados para avaliar história de doença atual e progressa, uso de medicamentos e presença de comorbidades.

Função pulmonar

A prova de função pulmonar foi realizada por meio de espirometria (CPFS/D® Medgraphic, MGC Diagnostics Corporation, St. Paul, MN, EUA). O teste foi conduzido por pesquisador previamente treinado, conforme as recomendações técnicas e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*) (ATS/ERS) [1]. A classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC foi avaliada de acordo com as recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), e os pacientes foram classificados como leves (GOLD I), moderados (GOLD II), graves (GOLD III) ou muito graves (IV).

Ecocardiografia

Os pacientes foram submetidos à avaliação de ecocardiografia 2D no sistema iE33 (Philips, Andover, MA, EUA), com transdutor de matriz de 2 a 5 MHz e *software* de Doppler tecidual, realizado por médico especialista. O exame seguiu as recomendações da *American Society of Echocardiography* [28] e os pacientes que apresentaram valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50% foram considerados portadores de insuficiência cardíaca e excluídos do estudo.

Exame domiciliar do sono

Exame realizado com equipamento ApneaLink[®] AIRTM (ResMed Corporation, Germany Inc. Fraunhoferstr). Após análise automática do software, os registros foram inspecionados visualmente pelo mesmo investigador para corrigir anormalidades e assegurar o registro correto dos eventos respiratórios durante o sono, conforme os critérios da AASM [27]. Foram registrados os índices de apneia-hipopneia (IAH), de dessaturação durante o sono (IDO), a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e a porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90% (SpO₂<90%). O diagnóstico e a classificação da gravidade da SAOS deram-se conforme o IAH por hora, seguindo as diretrizes da AASM [27] (IAH <5/h: ausência de SAOS; IAH: 5-15/h: SAOS leve; IAH: 16-30/h: SAOS moderada; IAH>30/h: SAOS grave). Após esse exame, os indivíduos foram divididos em dois grupos: DPOC (IAH<5/h) e SAOS-DPOC (IAH>5/h).

Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

Os sujeitos foram instruídos e estimulados (ou seja, encorajamento verbal padronizado) a percorrer a maior distância possível pelo tempo de seis minutos em um corredor plano de 30 metros, previamente demarcado, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) [29]. A FC foi obtida batimento a batimento (Polar S810i[®], Kempele, Finlândia), a pressão arterial sistêmica foi mensurada pelo método auscultatório (Estetoscópio Littman[®] Classic II, EUA; Esfigmomanômetro BIC[®], Itupeva, São Paulo), a saturação periférica de oxigênio (SpO₂), medida por meio de um oxímetro digital (Nonin[®], modelo 2500, Minneapolis, MN, EUA) e a escala de percepção subjetiva de esforço BORG CR-10 [30], foram monitoradas e registradas no repouso pré-teste, ao final dos seis minutos do exercício e no primeiro minuto de recuperação. O

registro do desempenho funcional deu-se no pico do exercício, bem como a quantificação do número de pausas durante a caminhada e a dessaturação $\geq 4\%$ [31], caso ocorressem.

Registro de intervalos R-R (iRR) durante o TC6

A captação dos iRR foi realizada no mesmo período do dia (entre 8h e 12h) e os participantes foram orientados a se absterem de estimulantes e bebidas alcoólicas, a não fumarem e a não praticarem quaisquer exercícios exaustivos na véspera do teste. O cardiofrequencímetro foi colocado na região do tórax do paciente, logo abaixo do apêndice xifoide do esterno e, no pulso, um relógio de interface para captação de FC. Os dados obtidos nesta avaliação foram transportados para o programa Polar *ProTrainer*[®] 5. Em seguida, analisados pelo *software* Kubios[®] HRV (Matlab, versão 2.1, Kuopio, Finlândia). A seção selecionada para análise desconsiderou os 40 segundos iniciais do exercício para descartar a fase de incremento rápido da FC [32,33]; geralmente, o trecho mais estável é encontrado nos últimos três minutos de teste [33], conforme visualizado na tela de aquisição da FC (*software* Polar *ProTrainer*[®] 5) durante o TC6 (Figura 1). Para análise, consideramos os índices no domínio da frequência e não lineares (BF_{nu}: banda de baixa frequência; AF_{nu}: banda de alta frequência; relação AF/BF para o equilíbrio simpatovagal; SampEn: entropia de amostra), dos indivíduos que apresentaram boa qualidade do sinal e característica constante do teste, com comportamento da FC entre 60% a 85% da FC máxima prevista [34].



Figura 1. Ilustração da tela do sinal do TC6 de um voluntário representativo, obtido no *software* Kubios[®] HRV.

Seguimento (*follow-up*) de um ano

Os contatos telefônicos ocorreram a cada três meses (3º, 6º, 9º e 12º meses), após a primeira visita do participante para quantificar os eventos de exacerbações, internações e óbitos. As exacerbações foram classificadas como tipo II: ajustes de medicação (uso de antibiótico e/ou corticoide) e como tipo III: piora do quadro clínico com necessidade de internação hospitalar [1]. Concluídos os 12 meses da primeira avaliação, os voluntários foram chamados novamente para as reavaliações dos mesmos testes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Sigh *et al.* [35], descreveram que a diferença clinicamente significativa média para a distância caminhada no TC6 é de 25 metros em pacientes com DPOC. Então, segundo o estudo de Vitacca *et al.* [36], foi considerado um tamanho de efeito F de 0,46 no cálculo inicial, α de 5%, β de 80%, dois grupos, duas medidas e a correção entre os números de medida de 0,5, para o teste de ANOVA de dois fatores (*two way*). Foi encontrado um tamanho amostral de 30 indivíduos. Aceitando uma perda de 20% no período de seguimento, um total 36 indivíduos foi considerado para o estudo. O cálculo foi realizado com *software* GPower 3.1 (University of Kiel, Kiel, Alemanha). Para a análise estatística, o programa utilizado foi o *Statistical Package for Social Science Software* versão 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e *SigmaPlot* para *Windows* versão 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA, EUA). Os testes de *Shapiro Wilk* e *Levenne* foram aplicados para verificar a distribuição e homogeneidade da amostra. Uma ANOVA de dois fatores (*two way*) foi aplicada para analisar quaisquer efeitos de grupo, tempo e suas interações. Examinamos todas as exacerbações e hospitalizações que ocorreram durante o acompanhamento de doze meses, analisando-as de acordo com o método *Kaplan-Meier* para explorar o impacto da coexistência SAOS-DPOC, além do modelo de regressão de Cox para análise dos fatores de risco para tais desfechos. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS PRELIMINARES

Duzentos e dezessete indivíduos foram selecionados de uma lista de pacientes. Após triagem telefônica, 183 pacientes foram excluídos e 34 foram convidados a participar do estudo e alocados em um dos dois grupos experimentais. Os motivos das exclusões são especificados na Figura 2. Ressalta-se que, para esta amostra, não foi necessária a suplementação de oxigênio (O₂).

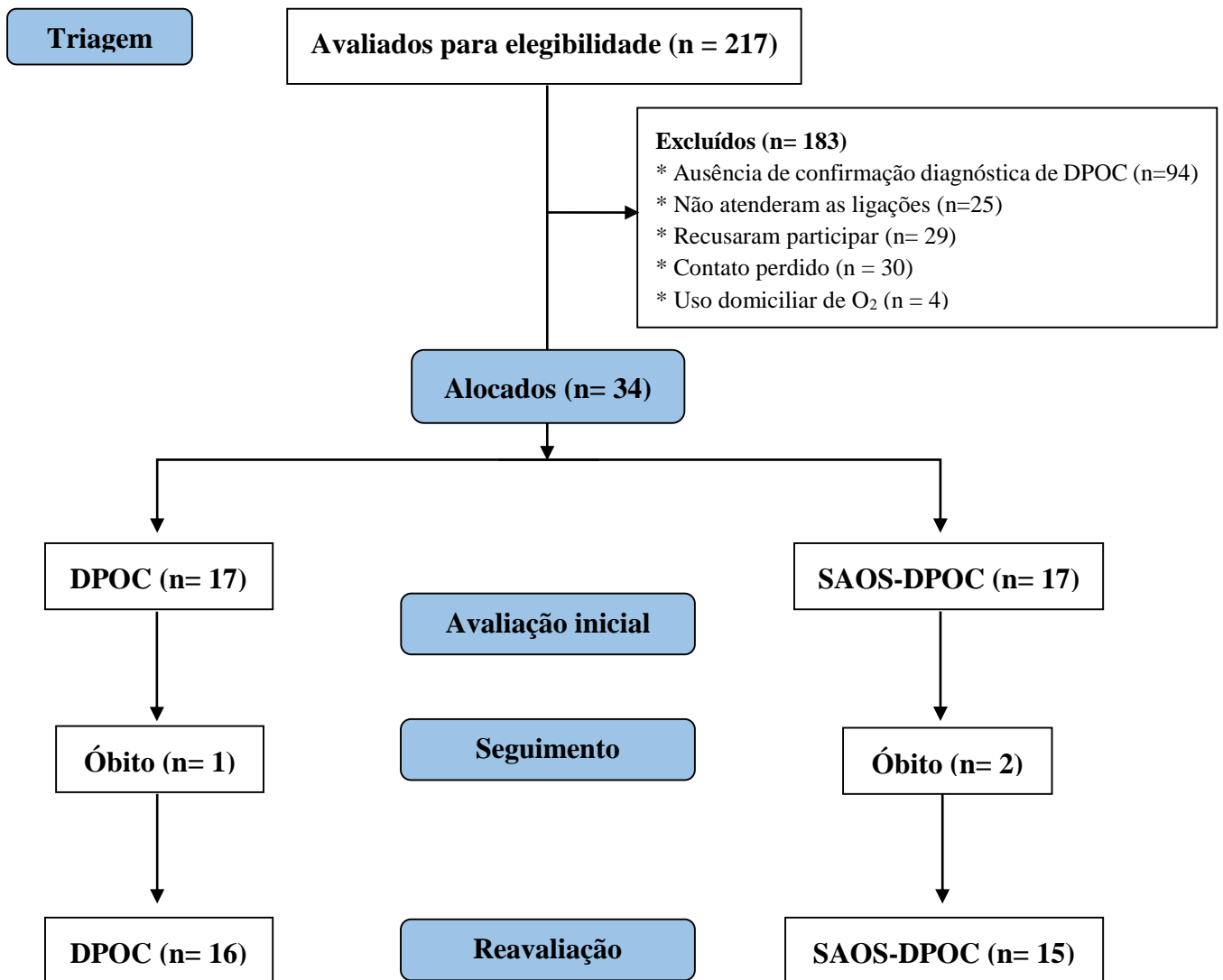


Figura 2. Fluxograma. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; O₂: oxigênio.

A tabela 1 mostra as características demográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes. Como esperado, pacientes com SAOS-DPOC apresentaram pior função polissonográfica em comparação aos pacientes com DPOC, bem como maior idade e índice de massa corporal; no entanto, ambos os grupos foram semelhantes nas demais características.

A tabela 2 apresenta as variáveis hemodinâmicas e o desempenho no TC6. Os pacientes com SAOS-DPOC apresentaram desempenho funcional inferior ao grupo DPOC no período de um ano e, conseqüentemente, atingiram um menor percentual do previsto ($p=0,003$). Também observa-se menor carga de trabalho durante o exercício ($p=0,006$) e interação entre os fatores de grupo e tempo (seguimento), indicando que a presença da SAOS acomete a capacidade de exercício de pacientes com DPOC.

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes.

Variáveis	DPOC Avaliação inicial (n=17)	DPOC Seguimento (n=16)	SAOS-DPOC Avaliação inicial (n=17)	SAOS-DPOC Seguimento (n=15)	p Grupo	p Seguimento	p Interação
Demográficas							
Masculino _n (%)	7 (41,2)	6 (37,5)	14 (82,4)	12 (85,7)	0,01 ^a / 0,01 ^b	-	-
Idade _(anos)	63 (59 – 67)	63 (58 – 68)	69 (65 – 73) [†]	70 (65,9 – 74,3) [#]	<0,001	0,59	0,80
Antropométricas							
Massa corporal _(kg)	60,5 (52,5 – 68,5)	68,5 (54,4 – 78,6)	72,6 (62,4 – 82,7)	65,7 (55,9 – 75,6)	0,06	0,69	0,60
Estatura _(m)	1,63 (1,59 – 1,67)	1,65 (1,58 – 1,71)	1,64 (1,58 – 1,69)	1,60 (1,54 – 1,67)	0,70	0,80	0,63
IMC _(kg/m²)	22,5 (19,9 – 25)	24,1 (20 – 28,2)	26,7 (23,5 – 30) [†]	25,9 (21,1 – 30,7) [#]	0,01	0,93	0,95
Pulmonares							
VEF ₁ _(L)	1,28 (1,05 – 1,52)	1,4 (0,9 – 1,94)	1,29 (1,02 – 1,56)	1,44 (0,9 – 2)	0,45	0,50	0,46
VEF ₁ % pred.	53 (43,6 – 62,2)	57 (38,4 – 75,5)	52 (43,6 – 60)	60 (44,5 – 76,9)	0,82	0,12	0,72
CVF _(L)	2,72 (2,3 – 3,2)	2,7 (1,8 – 3,6)	2,61 (2,2 – 3)	2,4 (1,8 – 2,9)	0,48	0,45	0,45
CVF % pred.	88 (79,4 – 96,6)	90 (67,7 – 112,9)	82 (71,2 – 93,2)	83 (72,6 – 94,2)	0,26	0,35	0,62
VEF ₁ /CVF	0,48 (0,42 – 0,54)	0,50 (0,4 – 0,61)	0,49 (0,44 – 0,54)	0,49 (0,42 – 0,61)	0,80	0,61	0,54
Polissonográficas							
IAH _(h)	3,4 (2,7 – 3,9)	7,9 (4,1 – 11,7)	18,5 (9,8 – 27,2) [†]	22,9 (11,2 – 34,5) [#]	<0,001	0,27	0,66
IDO _(h)	5,9 (4,7 – 7,2)	9,2 (3,6 – 14,9)	16,4 (9,6 – 23,1) [†]	19,7 (9,1 – 30,2) [#]	<0,001	0,52	0,98
SpO ₂ média (%)	89 (87,2 – 90,5)	90 (87,5 – 91,7)	89 (87,2 – 90,3)	89 (86,5 – 90,7)	0,67	0,92	0,66
SpO ₂ <90% (%tempo total de sono)	61,2 (42,2 – 80,3)	57,7 (22,9 – 92,6)	66,7 (46,6 – 86,9)	64,4 (42,5 – 86,3)	0,65	0,82	0,90

Dados expressos em média e intervalo de confiança 95% (95%IC). DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: índice de massa corporal; FEV₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEV₁/FVC: volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada; IAH: índice de apneia e hipopneia por hora; IDO: índice de dessaturação de oxigênio por hora; SpO₂: saturação periférica de oxigênio. † Diferença entre DPOC e SAOS-DPOC na avaliação inicial; # Diferença entre DPOC e SAOS-DPOC em seguimento. ^a: teste de Qui-Quadrado aplicado para o grupo DPOC; ^b: teste de Qui-Quadrado aplicado para o grupo SAOS-DPOC.

A tabela 2 apresenta as variáveis hemodinâmicas e o desempenho no TC6. Os pacientes com SAOS-DPOC apresentaram desempenho funcional inferior ao grupo DPOC no período de um ano e, conseqüentemente, atingiram um menor percentual do previsto ($p=0,003$). Além disso, é possível observar que o grupo SAOS-DPOC também apresentaram maior queda da carga de trabalho durante o teste em relação ao grupo DPOC após um ano de seguimento ($p=0,006$).

Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas, sintomatológicas e desempenho funcional no TC6.

Variáveis	DPOC Avaliação inicial (n=17)	DPOC Seguimento (n=16)	SAOS-DPOC Avaliação inicial (n=17)	SAOS-DPOC Seguimento (n=15)	<i>p</i> Grupo	<i>p</i> Seguimento	<i>p</i> Interação
<i>Pico do exercício</i>							
FC (bpm)	101 (93,3 – 109,2)	100 (93 – 107)	108 (99,6 – 116,8)	100 (89 – 111)	0,65	0,50	0,26
PAS (mmHg)	140 (129,5 – 152,1)	145 (133,4 – 155,8)	149 (133,5 – 165,1)	154 (139,8 – 168,8)	0,15	0,74	0,76
PAD (mmHg)	85 (79,7 – 90,8)	86 (79,2 – 93)	86 (78,4 -94)	95 (90,6 – 100,6)	0,53	0,74	0,57
SpO ₂ %	92 (90,6 – 93,4)	91(89 – 91,9)	90 (89,3 – 92,1)	89 (88 -91,2)	0,13	0,18	0,18
Dispneia	3,1 (0 – 10)	1,9 (0 – 6)	2,5 (0 – 7)	3,2 (0 – 9)	0,71	0,43	0,66
Fadiga (MMII)	2,5 (0 – 10)	0,9 (0 – 3)	2,1 (0 – 9)	1,8 (0 – 8)	0,31	0,27	0,95
<i>Desempenho funcional</i>							
TC6 (m)	357 (298,9 – 415,5)	329 (276,8 – 381,8) †	408,8 (352,5 – 465,2)	274 (224,5 – 324,2) ^a	0,95	0,003	0,04
TC6 (%predito)	66 (55,3 – 77,4)	61 (50,6 – 71,3)	81 (69,4 – 92,8)	55 (44,3 – 65,2) ^a	0,41	0,003	0,04
Pausas (n)	0,53 (0,12 – 0,94)	0,44 (0,04 – 0,66)	0,35 (0,16 – 0,71)	0,8 (0,37 – 1,23)	0,59	0,30	0,12
Carga de Trabalho (kg/m)	21910,1 (17945,2 – 25875,1)	20578,8 (16007,6 – 25149,9)	29978,9 (23781,4 – 36176,4)*	17893,7 (13918,1 – 21869,2) ^a	0,26	0,006	0,03

Dados expressos em média e intervalo de confiança de 95% (IC95%). DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Apneia Obstrutiva do Sono; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; mmHg: milímetro de mercúrio; m: metros; PAS: pressão arterial sistólica; PAD pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; MMII: membros inferiores; TC6: teste de caminhada de seis minutos. †Diferença entre DPOC (avaliação inicial) e DPOC (seguimento); ^aDiferença entre SAOS-DPOC (avaliação inicial) e SAOS-DPOC (seguimento); * Diferença DPOC (avaliação inicial) e SAOS-DPOC (avaliação inicial)

O comportamento autonômico cardíaco exibido na figura 3, mostra que o grupo SAOS-DPOC apresentou pior resposta autonômica durante o exercício com menores valores para a banda de AF (un), BF/AF e SampEn ($p=0,03$, $p=0,03$, $p=0,04$, respectivamente), em comparação com o grupo DPOC.

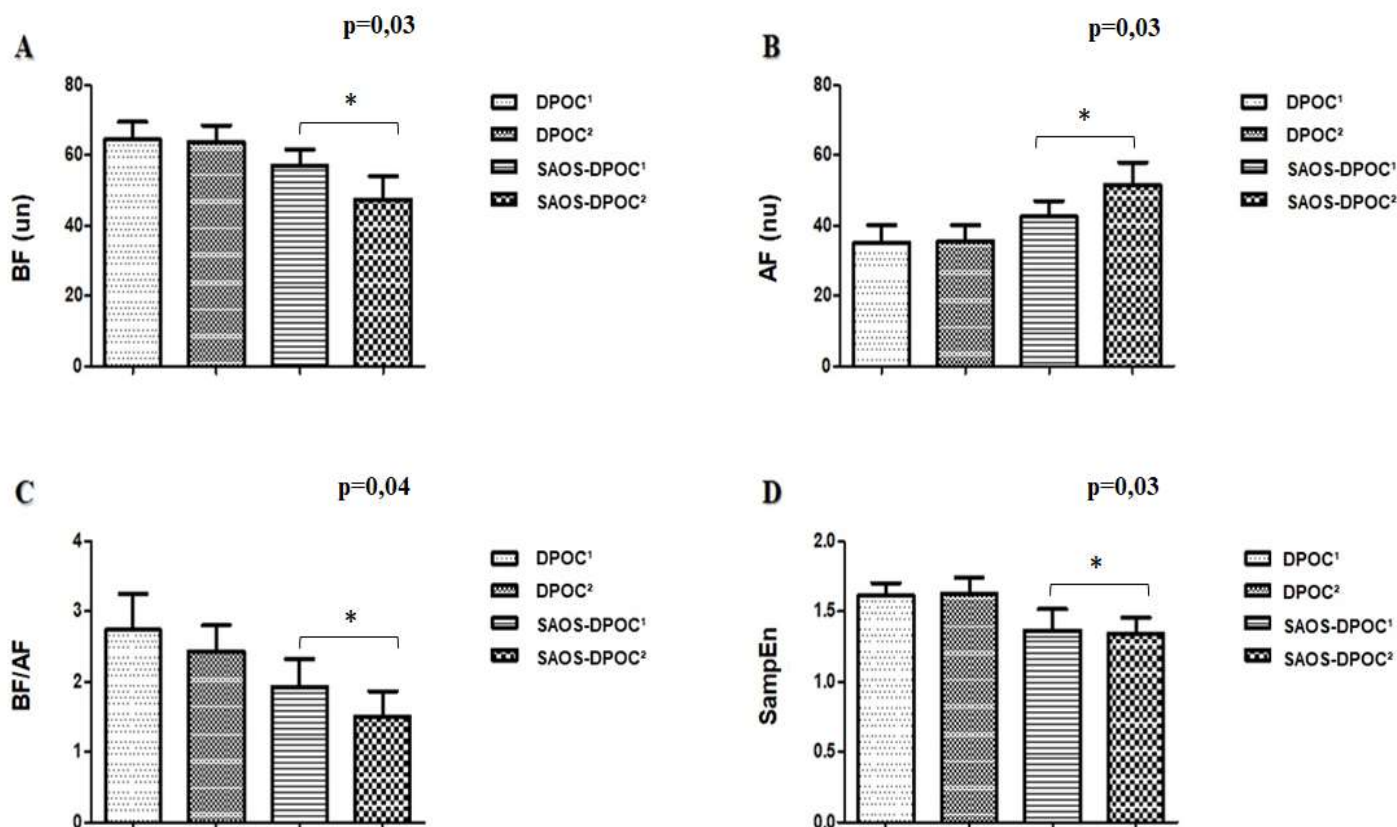


Figura 3. Ilustração gráfica dos índices de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de caminhada de seis minutos pelo teste de Anova *two way*. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; BF: potência na banda de baixa frequência; AF: potência na banda de alta frequência; BF/AF: relação entre a potência BF e a potência AF; un: unidades normalizadas. 1: Avaliação inicial; 2: Seguimento; * Diferença SAOS-DPOC (avaliação inicial) e SAOS-DPOC (seguimento).

Durante o acompanhamento (12 meses), observamos que o grupo SAOS-DPOC (n= 11; 64,7%) apresentou maior probabilidade para eventos de exacerbação em relação ao grupo DPOC (n= 4; 23,5%).

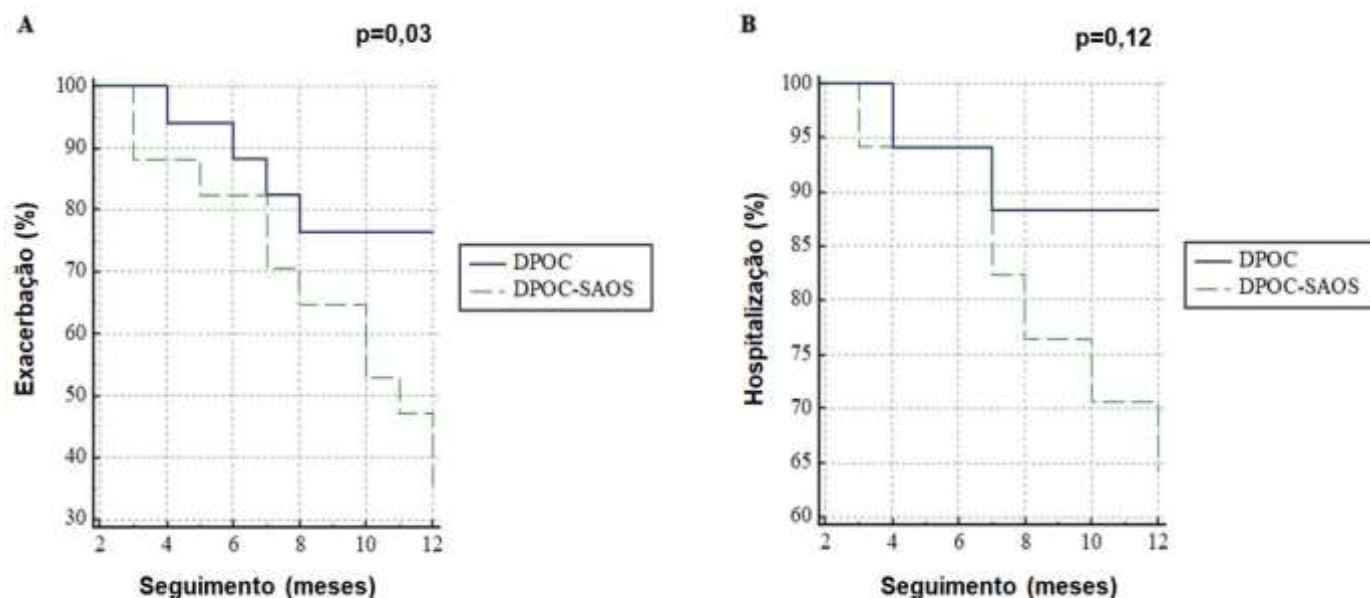


Figura 4. Curva de *Kaplan-Meier* para desfechos de exacerbação e hospitalização de acordo com a presença de síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Na tabela 3 podemos observar que o valor de 80% do predito no TC6 e a hospitalização são fatores de risco para os eventos de exacerbação em pacientes com DPOC.

Tabela 3. Fatores de risco para exacerbação em pacientes com DPOC.

<i>Covariáveis</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>Risco relativo (HR)</i>	<i>p</i>
IAH (0: <5/h; 1:>5/h)	-0,96	0,75	0,38	0,20
Sexo (0: M; 1:F)	1,03	0,71	0,70	0,14
TC6 80% predito (0: >80%; 1: <80%)	1,32	0,66	1,01	0,04
Hospitalização (0: Não; 1: Sim)	1,57	0,61	1,44	0,01

IAH: índice de apneia e hipopneia por hora; TC6: teste de caminhada de seis minutos; M: masculino; F: feminino

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar o impacto da SAOS em pacientes com DPOC nos desfechos de capacidade funcional e modulação autonômica cardíaca e a determinar o prognóstico clínico em seguimento de um ano.

Os principais achados do presente estudo foram: i) os pacientes com SAOS-DPOC apresentaram desempenho funcional inferior ao grupo DPOC no período de um ano; ii) pacientes com SAOS-DPOC apresentaram maior resposta parassimpática, menor equilíbrio simpátovagal e menor complexidade do SNA durante a fase de exercício no TC6 em comparação à DPOC isolada; iii) a sobreposição da SAOS em pacientes com DPOC piora a evolução clínica desses pacientes, fazendo com que apresentem maior número de exacerbações ao longo de um ano.

Comparação do desempenho funcional e respostas hemodinâmicas entre a coexistência de DPOC e SAOS-DPOC

A avaliação da capacidade funcional é uma valiosa ferramenta diagnóstica em pacientes com DPOC, pois fornece medidas objetivas que auxiliam no diagnóstico diferencial, na progressão da doença, no monitoramento das respostas terapêuticas, no prognóstico e predição de mortalidade [37]. Fatores como fumaça de cigarro, níveis de hipóxia, hipercapnia e acidose, alterações metabólicas, inflamação sistêmica, desnutrição, processo de envelhecimento, comorbidades, tratamentos concomitantes [38,39], estilo de vida sedentário e episódios de exacerbações [40,41] são considerados como influenciadores da disfunção muscular periférica desses indivíduos. De acordo com nossos resultados, observamos que o grupo SAOS-DPOC mostrou-se mais velho que o grupo DPOC e apresentou níveis mais elevados de IMC, IAH e IDO (tabela 1). Sabe-se que o processo de envelhecimento está associado a maior prevalência de multimorbidades assim, nossos achados estão de acordo com aqueles demonstrados em estudos populacionais [42].

Um estudo anterior que avaliou o impacto da SAOS em pacientes com DPOC durante o TC6 encontrou pior desempenho no grupo com DPOC isolada. Esse achado foi justificado pela maior gravidade da DPOC neste grupo [8]. No entanto, apesar do maior comprometimento da função pulmonar demonstrado pela DPOC, pacientes com SAOS leve também foram permitidos no grupo DPOC no referido estudo, o que impediu a avaliação direta do impacto da SAOS sobre o comportamento da modulação autonômica de pacientes com DPOC. No entanto, em nosso estudo, a presença de SAOS leve não foi permitida no grupo DPOC; além disso, não houve diferença entre a gravidade da DPOC entre os grupos

($p>0,05$), demonstrando, assim, o impacto da sobreposição da SAOS no desempenho funcional dos pacientes com DPOC.

Ainda, observamos que o grupo SAOS-DPOC apresentou queda da carga de trabalho da caminhada no decorrer de um ano de acompanhamento em relação ao grupo DPOC, o que poderia ser justificado, não só pelos maiores valores de massa corporal e IMC como, também, pelo maior número de pausas durante o exercício. Nesse sentido, nossos achados estão em acordo com a literatura, que tem apontado maiores taxas de trabalho para aqueles indivíduos com menor percentual de gordura corporal e, conseqüentemente menor associação de comorbidades [42].

Adicionalmente, é possível observar que, ambos os grupos, em seguimento apresenta distância percorrida abaixo dos valores pré-estabelecidos na literatura, tanto em valores absolutos, quanto em % do predito, para risco de exacerbação e mortalidade [43,44]. Nesse sentido, nosso grupo SAOS-DPOC apresenta maiores chances para piores desfechos clínico e prognóstico, o que reforça a necessidade de estudos que abordem a coexistência destas doenças e as implicações por ela causadas para a saúde do indivíduo.

Também era esperado que o grupo SAOS-DPOC apresentasse uma resposta exacerbada da pressão arterial de acordo com a progressão e gravidade da doença em relação ao grupo DPOC [45,46]. Embora não tenhamos encontrado diferenças significativas nesta variável, é possível observar que a sobreposição destas doenças contribuiu para maiores valores de pressão, tanto sistólica quanto diastólica. Ressaltamos que tal comportamento seria esperado devido aos episódios recorrentes de apneia-hipopnéia que predispõem à hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e exercem importante controle sobre o sistema cardiovascular [47], contribuindo para a hiperatividade do sistema nervoso simpático e o conseqüente aumento na pressão arterial. Vale ressaltar ainda que o controle dessas variáveis clínicas é muito relevante, uma vez que tal comportamento anômalo da pressão arterial pode refletir em casos de rigidez arterial que, de acordo com a idade do indivíduo e a progressão da doença podem acarretar maiores riscos cardiovasculares [48-50].

Comparação das respostas autonômicas durante o TC6 entre os grupos DPOC e SAOS-DPOC

Sabe-se que, em indivíduos saudáveis, durante o exercício, ocorre diminuição da modulação parassimpática devido ao aumento das demandas energéticas exigidas pelo exercício e ao predomínio da resposta simpática [34]. No entanto, pacientes com DPOC

apresentam reduzida VFC durante o exercício físico submáximo [51] e a hipoxemia é uma das hipóteses consideradas como fator causal desse comportamento [52].

Encontramos apenas um estudo que investigou o comportamento autonômico durante o TC6 em pacientes com DPOC e SAOS-DPOC [8]. Este estudo mostrou que tanto a gravidade quanto a coexistência das duas doenças têm impacto negativo no controle autonômico cardíaco, refletindo em maior modulação parassimpática em exercício em indivíduos com SAOS-DPOC. Esses achados estão de acordo com os nossos resultados, reforçando a hipótese de que valores mais elevados de hipoxemia noturna estão intimamente relacionados a maior modulação parassimpática durante a caminhada.

No presente estudo, de forma inovadora, observamos, por meio de índices não lineares da VFC, menor complexidade do sistema nervoso autônomo no grupo SAOS-DPOC durante o exercício submáximo. A perda e/ou diminuição dessa complexidade da VFC caracteriza uma maior regularidade na dinâmica do iRR, refletindo em menor adaptabilidade frente aos estímulos impostos [53]. Isso se justifica, não só pelas próprias implicações da SAOS e da DPOC, mas também pelo processo de envelhecimento, corroborando assim os nossos achados, em que os idosos estão no grupo com doenças sobrepostas [54].

Até agora, a modulação autonômica cardíaca não foi extensivamente investigada em pacientes DPOC na sobreposição da SAOS. No entanto, algumas semelhanças podem ser exploradas em pacientes na sobreposição da SAOS com outras doenças como, por exemplo, a insuficiência cardíaca (SAOS-IC) [55] ou da DPOC com insuficiência cardíaca (IC-DPOC) [56]. As razões para o desequilíbrio autonômico nesses pacientes decorrem de uma combinação de fatores para ambos os transtornos, como níveis elevados de hipoxemia, hipercapnia, estresse oxidativo, hiperinsuflação pulmonar e microdespertares recorrentes durante o período de sono [57], favorecendo maiores riscos cardiovasculares e de mortalidade [58-60].

Desfechos clínicos

A identificação, classificação, contabilização e monitorização das exacerbações são importantes para nossa compreensão do impacto da SAOS na DPOC e nos resultados de curto e médio prazo [61]. Do ponto de vista clínico, as exacerbações estão comumente relacionadas ao declínio da função pulmonar [62], limitação da capacidade funcional, pior qualidade de vida e maiores riscos de mortalidade [63]. Conseqüentemente, o agravamento desses sintomas contribui para o aumento da utilização de recursos terapêuticos e representa uma importante carga para os sistemas de saúde [64].

Como esperado, o grupo SAOS-DPOC apresentou maior probabilidade de exacerbações em relação ao grupo DPOC e, de acordo com outras linhas de raciocínio, que apontam as doenças cardiovasculares como responsáveis pela maioria de todas as causas de mortalidade na síndrome de sobreposição de doenças, mais evidente que piores desfechos nesses pacientes [65]. O grupo também apresentou maior probabilidade para internações, apesar de não haver diferença significativa quando comparado ao grupo DPOC e, conforme a análise de regressão de Cox, aponta tal desfecho como fator de risco para episódios de exacerbação ($p=0,01$), além da % predita para o TC6 ($p=0,04$).

Embora desfechos como exacerbação, hospitalização e mortalidade não tenham sido diretamente estudados na DPOC e na síndrome de sobreposição de SAOS, os estudos de Lavie *et al.* [66] e Du *et al.* [67] revelaram, por meio de análise multivariada, que todas as causas de mortalidade estavam associadas à DPOC, e que a presença de SAOS aumenta significativamente estes desfechos. Assim, uma avaliação clínica bem detalhada e o acompanhamento desses indivíduos são essenciais para um melhor controle da doença e estratégias de tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo tem algumas limitações. Em relação aos sujeitos envolvidos no estudo, seria importante termos grupos com um número maior de indivíduos, o que não foi possível devido aos nossos critérios de exclusão e dada a situação de calamidade mundial pela COVID-19 que, com as normas de isolamento social impostas em nosso meio, restringiu a coleta de dados de seguimento e recrutamento de novos pacientes. Apesar da alta prevalência de ambas as doenças, sua coexistência tem sido pouco estudada, principalmente considerando o impacto da gravidade das doenças na capacidade de exercício ao longo do tempo. Nesse sentido, estudos futuros devem ser realizados com uma amostra maior para confirmar nossos achados.

CONCLUSÃO

A síndrome de sobreposição contribui para maior comprometimento funcional, bem como maior desequilíbrio autonômico em seguimento de um ano. Além disso, a sobreposição de SAOS na DPOC favorece a maior susceptibilidade do indivíduo à exacerbação, contribuindo para um pior prognóstico clínico e funcional.

REFERÊNCIAS

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5):1900164. doi:10.1183/13993003.00164-2019.
2. Maselli DJ, Hanania NA. Asthma COPD overlap: Impact of associated comorbidities. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;52:27-31. doi:10.1016/j.pupt.2018.08.006.
3. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2020;21(1):54. doi:10.1186/s12931-020-1312-7.
4. de Carvalho Junior LCS, Trimer R, Zangrando KL, et al. Overlap syndrome: the coexistence of OSA further impairs cardiorespiratory fitness in COPD. *Sleep and Breathing*. 2020;24(4):1451-1462. doi:10.1007/s11325-019-02002-2.
5. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology*. 2013;18(3):421-431. doi:10.1111/resp.12062.
6. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E, et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;13(6):706-711. doi:10.1080/15412555.2016.1199668.
7. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome. *Chest*. 2017;152(6):1318-1326. doi:10.1016/j.chest.2017.04.160.
8. Zangrando K, Trimer R, Carvalho Jr LCS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;Volume 13:1343-1351. doi:10.2147/COPD.S156168.
9. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
10. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(03):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506.
11. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of*

- Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(3):325-331. doi:10.1016/j.chest.2017.04.160.
12. Ezzie M, Mieczkowski B. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:349. doi:10.2147/COPD.S42394.
 13. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;74:321-329. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
 14. O'Donnell DE, James MD, Milne KM, et al. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2019;40(2):343-366. doi:10.1016/j.ccm.2019.02.007.
 15. Frisk B, Hardie JA, Espehaug B, et al. Peak oxygen uptake and breathing pattern in COPD patients – a four-year longitudinal study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1):93. doi:10.1186/s12890-015-0095-y.
 16. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *European Respiratory Journal*. 2010;36(1):81-88. doi:10.1183/09031936.00104909.
 17. Borghi-Silva A, Beltrame, Reis MS, et al. Relationship between oxygen consumption kinetics and BODE Index in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:711. doi:10.2147/COPD.S35637.
 18. Morita AA, Silva LKO, Bisca GW, et al. Heart Rate Recovery, Physical Activity Level, and Functional Status in Subjects With COPD. *Respiratory Care*. 2018;63(8):1002-1008. doi:10.4187/respcare.05918.
 19. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(4):544-549. doi:10.1164/rccm.200206-583OC.
 20. Hussain S, Cheol K, Mofarrahi M. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;Volume 3(3):637-658. doi:10.2147/COPD.S4480.
 21. Marino DM, Marrara KT, Ike D, et al. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiotherapy Research International*. 2010;15(3):135-134. doi:10.1002/pri.454
 22. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006 Sep;100(9):1547-53. doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.006.
 23. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: Standards of

- Measurement, Physiological. *European Heart Journal*. 1996;17:354-381. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
24. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. [in Portuguese]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-217. doi:10.1590/S0102-76382009000200018.
 25. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of Physical Activities in Daily Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(9):972-977. doi:10.1164/rccm.200407-855OC.
 26. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11(6). doi:10.7759/cureus.4985.
 27. Sateia MJ. *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970.
 28. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(1):3-46. doi:10.1016/j.echo.2011.11.010.
 29. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/rccm.166/1/111.
 30. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1990;16(SUPPL. 1):55-58. doi:10.5271/sjweh.1815.
 31. Dilektasli AG, Porszasz J, Stringer WW, et al. Physiologic Effects of Oxygen Supplementation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Jun;40(2):385-395. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.004.
 32. She J, Nakamura H, Makino K, et al. Selection of suitable maximum-heart-rate formulas for use with karvonen formula to calculate exercise intensity. *Int. J. Autom. Comput*. 12,62-69 (2015). doi: 10.1007/s11633-014-0824-3
 33. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2008 May;104(5):1341-50. doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007.
 34. Simões RP, Bonjorno Jr JC, Beltrame T, et al. Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2013;17(1):69-76. doi:10.1590/S1413-35552012005000056.

35. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1447-78. doi: 10.1183/09031936.00150414.
36. Vitacca M, Kaymaz D, Lanini B, et al. Non-invasive ventilation during cycle exercise training in patients with chronic respiratory failure on long-term ventilatory support: A randomized controlled trial. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):182-189. doi: 10.1111/resp.13181.
37. Laukkanen J, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *European Heart Journal*. 2004;25(16):1428-1437. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.013.
38. Fermoselle C, Rabinovich R, Ausín P, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *European Respiratory Journal*. 2012;40(4):851-862. doi:10.1183/09031936.00137211.
39. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(9):1222-1234. doi:10.1152/jappphysiol.00981.2012.
40. F, Troosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-544. doi:10.1378/chest.129.3.536.
41. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respiratory Medicine*. 2010;104(12):1896-1902. doi:10.1016/j.rmed.2010.05.001.
42. Cavalheri V, Hernandez NA, Camillo CA, et al. Estimation of maximal work rate based on the 6-minute walk test and fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Oct;91(10):1626-8. doi: 10.1016/j.apmr.2010.07.002.
43. Zanoria SJ, ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2013;10(4):207-13. doi: 10.1177/1479972313505880.
44. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015 Sep;109(9):1138-46. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.013.

45. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
46. Hargens TA, Guill SG, Aron A, et al. Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea. *Respiratory Medicine.* 2009;103(7):1063-1069. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.010.
47. Narkiewicz K, Van De Borne PJH, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;99(9):1183-1189. doi:10.1161/01.CIR.99.9.1183.
48. Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, et al. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration.* 2004;71(5):499-504. doi:10.1159/000080635.
49. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(13):1318-1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
50. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. *European Heart Journal.* 2014;35(26):1719-1725. doi:10.1093/eurheartj/eh565.
51. Bartels MN, Jelic S, Gonzalez JM, et al. Reproducibility of heart and blood pressure variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Autonomic Research.* 2004;14(3):194-196. doi:10.1007/s10286-004-0183-1.
52. Chen W-L, Chen G-Y, Kuo C-D. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine.* 2006;100(9):1547-1553. doi:10.1016/j.rmed.2006.01.006.
53. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, et al. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung.* 2014 May-Jun;43(3):249-55. doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.03.002.
54. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, et al. Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence. *Circulation.* 1999;100(4):393-399. doi:10.1161/01.CIR.100.4.393
55. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension.* 2005;46(6):1327-1332. doi:10.1161/01.HYP.0000193497.45200.66.
56. Goulart CL, Caruso FR, Arêas GPT, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary

- disease on linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in patients with heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2021;54(2):1-9. doi:10.1590/1414-431x202010084.
57. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *Journal of Applied Physiology*. 1989;67(5):2101-2106. doi:10.1152/jappl.1989.67.5.2101.
58. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *American Journal of Medicine*. 2009;122(12):1122-1127. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.026.
59. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. Patel A, ed. *PLoS Medicine*. 2009;6(8):e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
60. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: Pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):119-127. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
61. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(9):729-734. doi:10.1016/S2213-2600(15)00242-8.
62. Donaldson GC. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-852. doi:10.1136/thorax.57.10.847.
63. Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, et al. Impaired Sleep Quality in COPD Is Associated With Exacerbations. *Chest*. 2019;156(5):852-863. doi:10.1016/j.chest.2019.04.132.
64. Yu AP, Yang H, Wu EQ, et al. Incremental third-party costs associated with COPD exacerbations: a retrospective claims analysis. *Journal of Medical Economics*. 2011;14(3):315-323. doi:10.3111/13696998.2011.576295.
65. André S, Conde B, Fragoso E, et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019;25(3):168-176. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
66. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *Journal of Sleep Research*. 2007;16(1):128-134. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00578.x.
67. Du W, Liu J, Zhou J, et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: Results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of COPD*. 2018;13:665-674. doi:10.2147/COPD.S148735.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo pretende contribuir para a área da pesquisa e aplicabilidade clínica de ferramentas de avaliação da capacidade de exercício — não invasivas, diretas e indiretas — na avaliação da população DPOC sem e com SAOS. Tais ferramentas discorrem da sintomatologia, nível de atividade física, desempenho funcional e ajustes autonômicos cardíacos.

Em nosso primeiro estudo, demonstramos que indivíduos com DPOC apresentam resposta lentificada da FC na fase de recuperação do TC6 e tal resposta está negativamente associada ao desempenho funcional. Além disso, pudemos observar que medidas diretas e indiretas de avaliação da capacidade funcional, mesmo que por vias metabólicas distintas, correlacionam-se positivamente. Tal resultado poderia apoiar a utilidade dessas ferramentas em ambientes em que não é possível medidas diretas de avaliação da capacidade funcional.

No segundo estudo, demonstramos que a presença da comorbidade SAOS na população DPOC acarreta maiores prejuízos autonômicos frente aos estímulos impostos, no caso, a MASR. Tais achados apontam para o benefício de estratégias terapêuticas de controle da respiração profunda, além de fornecer um método de avaliação que pode ser fácil e amplamente empregado em ambientes clínicos.

Ainda, o estudo três buscou avaliar se a presença concomitante da SAOS na DPOC poderia impactar negativamente, tanto a capacidade de exercício, quanto a modulação autonômica cardíaca desses pacientes em seguimento de um ano e se, tais resultados implicariam em piores desfechos e prognóstico clínico. Os achados evidenciaram pior desempenho funcional, em distância percorrida no TC6, com marcada resposta parassimpática e pior complexidade do sistema nervoso autonômico no grupo com sobreposição das doenças. Além disso, o estudo também demonstrou que esses indivíduos apresentam pior desfecho e prognóstico funcional conforme progressão e severidade das doenças.

Como perspectiva, consideramos haver um vasto campo de investigação em estudos que envolvam ambas as doenças, a fim de compreender os mecanismos fisiopatológicos desta sobreposição e possibilitar melhor manejo clínico e terapêutico desses pacientes. Esses estudos podem confirmar os nossos achados, proporcionando relevância clínica à avaliação da qualidade do sono em pacientes com DPOC e suas implicações no estado geral de saúde destes indivíduos, além de contribuir para alternativas clínicas e terapêuticas mais assertivas.

APÊNDICE A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título projeto: Avaliação da modulação autonômica cardíaca e da capacidade funcional na sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono: um estudo de seguimento

Pesquisadores responsáveis: Patrícia Faria Camargo, Luciana Di Thommazo Luporini, Audrey Borghi-Silva

Telefone para contato: (016) 3306 -6704

Nome do voluntário: _____

RG: _____ CPF: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Convidamos você a participar como voluntário (a) da pesquisa: **Avaliação da modulação autonômica cardíaca e da capacidade funcional na sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono: um estudo de seguimento**

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e, antes de decidi-la, o sr (a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas e o sr (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o sr (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

Este estudo tem como objetivo:

- 1) Estudar o comportamento da sua respiração e coração durante o período de repouso.
- 2) Estudar o comportamento da sua respiração e coração durante o exercício de caminhada de seis minutos
- 3) Verificar o que acontece quando pessoas com a doença que o sr (a) têm se exercitam.

Acreditamos que avaliar o exercício em pacientes com **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e com Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono** possam nos dar informações importantes, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e tratamento de pessoas com estas doenças.

Após os testes o sr. (a) receberá um relatório completo das avaliações realizadas, que pode auxiliar na prescrição de exercício.

A pesquisa consiste em 4 etapas:

- **Na primeira etapa:** o sr. (a) realizará uma avaliação inicial, exames de função pulmonar e cardíaca e exame domiciliar do sono sendo, este último, realizado no domicílio do sr (a).

- **Na segunda etapa:**

O sr (a) será submetido a uma avaliação que correrá da seguinte forma:

1º) O sr (a) responderá alguns questionários específicos para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

2º) O sr (a) será submetido a um exame de avaliação da composição corporal, o qual necessita de jejum de alimentos de, no mínimo, quatro horas e uso de roupas leves e confortáveis.

- **Na terceira etapa:**

Parte I: Avaliação da Modulação Autonômica Cardíaca

- 1) Será colocado em braço um aparelho para verificação da pressão arterial durante toda fase do teste de análise da frequência cardíaca.
- 2) Serão colocados eletrodos no peito que medirão a atividade do coração.

- 3) Será colocada uma segunda cinta, em seu peito, para medição da frequência cardíaca
- 4) O sr (a) será instruído em relação aos procedimentos durante o teste e será colocado nas posições deitado, por cerca de dez minutos; logo em seguida, na posição em pé, também por dez minutos e, por fim, na posição sentada, por mais dez minutos.
- 6) Ainda sentado, será realizada uma respiração controlada por cinco minutos, observando as possíveis alterações que estas mudanças posturais já citadas interferem no funcionamento de seu coração e pressão arterial.
- 7) Após, o sr (a) será colocado na posição deitada, novamente, permanecendo nela por dez minutos e, em seguida, a maca em que o sr estará deitado (a), fará um inclinação pouco a pouco, como se o sr (a) estivesse sendo colocado em pé. Permanecerá nessa posição durante cinco minutos e, em seguida, voltará à posição inicial.

Parte II: Avaliação da Capacidade Funcional pela dinamometria e TC6

Dinamometria

- 1) O sr (a) permanecerá sentado, cotovelos fletidos a 90°, coluna ereta e, como um aparelho de medição de força em sua mão, será orientado (a) a apertá-lo, durante cinco segundos, com sua maior força, tendo um intervalo de descanso para cada medida de um minuto. Serão realizadas três medidas em cada membro superior.

Teste de Caminhada de Seis Minutos

Será colocada uma cinta no peito para medir seu coração.

- 1) Serão medidos a pressão arterial, a frequência cardíaca e o lactato sanguíneo.
- 2) O sr (a) será instruído (a) a caminhar a maior distância possível em um corredor podendo diminuir a velocidade e, até mesmo parar, se achar necessário.
- 3) Depois que o teste começar, o sr (a) deverá ir e voltar nesse corredor durante seis minutos e será avisado a cada minuto que passar pelo avaliador.
- 4) Ao final, serão verificados, novamente, sua pressão arterial, frequência cardíaca e lactato sanguíneo.

5) Neste teste, o sr (a) fará uso de uma cinta e relógios para monitorização da sua frequência cardíaca.

As visitas serão realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), localizado no Departamento de Fisioterapia (DFisio) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

- **Na quarta etapa:** o sr (a) será reconvocato para reavaliação em todas as etapas anteriores e, no intervalo da primeira avaliação e a reconvocação, o sr (a) receberá ligações a cada três meses, com o intuito de acompanharmos seus desfechos clínicos.

Quais os riscos?

Os testes de exercício, de função pulmonar e ecocardiograma são de baixíssimo risco para pessoas com a sua doença, principalmente se considerarmos que você não será incluído no estudo caso nós julgemos que exista qualquer risco aumentado. Entretanto, pelo menos, teoricamente, qualquer teste de exercício apresenta certo risco potencial: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e óbito. Todavia, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência, sendo, então, encaminhado ao serviço de atendimento do Hospital Universitário.

Comitê de Ética

Se você tiver alguma consideração e/ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Pró-Reitoria de Pesquisa – Via Washington Luiz SP-310, Km. 235 – Caixa Postal 676, CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Fone: + 55 16 3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade – as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente ou voluntário. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Avaliação da modulação autonômica cardíaca e da capacidade funcional na sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono: um estudo de seguimento.**

Eu discuti com as pesquisadoras responsáveis: Patrícia Faria Camargo, Luciana Di Thommazo Luporini e Audrey Borghi Silva sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros quais são os objetivos do estudo, procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, bem como, minha participação isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Eu, _____
RG _____ e CPF _____, declaro
estar ciente das condições sob as quais me submeterei pelo trabalho acima citado, proposto por Patrícia Faria Camargo, Profa. Dra. Luciana Di Thommazo Luporini e Profa. Dra. Audrey Borghi Silva

Assinatura (voluntário)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente e/ou representante legal para participação no estudo.

Assinatura (pesquisador)

APÊNDICE B

FICHA DE AVALIAÇÃO



Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
Fone: (16) 3308 – 8704



FICHA DE AVALIAÇÃO

Data da avaliação inicial: ___ / ___ / ___

Avaliadores: _____

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ ID: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: () _____ Celular: () _____

Data de Nascimento: ___ / ___ / ___ Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Profissão: _____ Estado civil: _____

DIAGNÓSTICO: _____ Médico: _____

HMA e HP: _____

Encaminhada por: _____

Interrogatório Complementar:

C/P: _____

TGI: _____

TGU: _____

EXT: _____

Ortopneia: () Sim () Não

Sibilância: () Sim () Não

DPN() Sim () Não

Dor Angionosa() Sim () Não

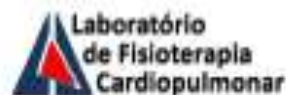
Palpitações() Sim () Não

Edema MMII () Sim () Não

Perda de Peso () Sim () Não



Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
Fone: (18) 3308 – 6704



Escala de dispnéia – () Não tem dispnéia

a) MRC modificado

- () 0- Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos
- () 1- Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira
- () 2- Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade.
- () 3- Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos
- () 4- Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir

b) NYHA

- () Classe I – Ausência de dispnéia durante atividades cotidianas
- () Classe II – Dispnéia desencadeada por atividades cotidianas
- () Classe III – Dispnéia desencadeada em atividades menos intensas que as cotidianas ou em pequenos esforços
- () Classe IV – Dispnéia em repouso

Tabagismo: () Sim () NUNCA FUMOU

Atual () Pregresso ()

Anos/ Maços: _____

Parou há quanto tempo: _____ meses _____ anos

Ingere bebida alcoólica: Sim () Não () Raramente ()

Se sim: Destilado () Fermentado () Quantidade: Pouca () Média () Grande ()

Freqüência _____ x/semana

Massa corporal:

Perdeu peso recentemente? Sim () Não ()

Se sim: Quantos Kg? _____ Obs: _____



Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar



Fone: (16) 3306 - 8704

Pratica atividade física: Sim () Não ()

Se sim: Qual: _____ Tem orientação médica: _____

Freqüência _____ x/semana Quantas horas por dia: _____

Nível: Leve () Moderada () Intensa () Há quanto tempo: _____

DESCOMPENSAÇÃO CARDIOLOGICA: () SIM () NÃO

Quantas no último ano:

Baixo débito () SIM () NÃO

Congestão pulmonar () SIM () NÃO

Congestão Sistêmica (anasarca) () SIM () NÃO

Arritmia () SIM () NÃO

DESCOMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Dispneia () SIM () NÃO

Volume () SIM () NÃO

Qualidade () SIM () NÃO

CLASSIFICAÇÃO DA EXACERBAÇÃO

()¹ ()² ()³

TRATAMENTO DA EXACERBAÇÃO

CO: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS

ATB: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS CLASSE:

Numero de hospitalizações no ano:

Última hospitalização:

Numero exacerbação respiratória no último ano:

Última exacerbação:



Universidade Federal de São Carlos
Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
Fone: (18) 3308 - 8704



ANTECEDENTES PESSOAIS

- Asma na infância HAS obesidade desnutrição DM
 osteoporose depressão Dislipidemia Anemia Doença Tireoidiana
 Dça Aterosclerótica extracardíaca Sedentarismo TVP SAOS
 ICO AVC Estresse Etilismo
 TEP Sequela de tuberculose Bronquectasias
 câncer (qual?) _____

Você sente dor no peito quando realiza esforço físico? Sim Não

Você consegue caminhar uns 6 a 8 quarteirões sem ter que parar para descansar? Sim Não

Você consegue subir uma ladeira sem dificuldade? Sim Não

Algum médico alguma vez já lhe disse que você não pode praticar atividade física? Sim Não

Realizou alguma cirurgia? Há quanto tempo? _____

Tem filhos? Sim () Não () Há quanto tempo teve o último filho? _____

Medicações em uso:

a) Respiratórios:

SABA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

SAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

SABA + SAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

LABA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

LAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

CI QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

LABA + CI QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

Xantina QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

Inibidor de PD4 QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

Outros

APÊNDICE C

FICHA DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS						
Nome: _____					Avaliador: _____	
Peso: _____	Estatura: _____	Idade: _____	Sexo: M F	Data: / /		
IMC: _____ Kg/m ²	Avaliação: () Inicial () 1° Follow up () 2° Follow up					
Diagnóstico () DPOC () IC () DPOC-IC			Medicações: _____			
Valores basais (sentado / em pé)						
FC	FC					
PA	PA					
SpO ₂	SpO ₂					
BORG	BORG					
Início Polar: _____			FC máx: _____ FC sub 85%: _____			
Tempo	Passos	FC	PA	BORG	SpO ₂	
1'						
Polar:						
2'						
Polar:						
3'						
Polar:						
4'						
Polar:						
5'						
Polar:						
6'						
Polar:						
Rec 1'						
Polar:						
Rec 3'						
Polar:						
Rec 6'						
Polar:						
Observações: _____						
Orientações						
1° minuto	Está indo muito bem. Faltam 5'.					
2° minuto	Continue assim. Faltam 4'.					
3° minuto	Está indo muito bem. Faltam 3'.					
4° minuto	Mantenha o ritmo. Faltam 2'.					
5° minuto	Está indo muito bem. Falta 1'.					
15" antes do fim	O(A) senhor(a) deverá parar quando eu pedir.					

APÊNDICE D**FICHA DO TESTE DE FORÇA DE PREENSÃO PALMAR****DADOS PESSOAIS**

Nome:

Data da avaliação: ___ / ___ / ___

Avaliadores: _____

TENTATIVAS	MSD	MSE
1		
2		
3		
MÉDIA		
DP		
CV		

ANEXO A

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da modulação autonômica cardíaca e da capacidade funcional na sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono: um estudo de seguimento

Pesquisador: Patrícia Camargo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81713317.4.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.597.588

Apresentação do Projeto:

Estudo longitudinal, observacional, com análise quantitativa. Quarenta e dois voluntários serão convidados a participarem da pesquisa. Serão sujeitos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), associada ou não à síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). O recrutamento desses participantes para o estudo acontecerá nos ambulatórios de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas (CEME) da cidade de São Carlos, na Unidade de Saúde Escola (USE) e os que participaram de estudos anteriores do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da UFSCar. Os participantes serão submetidos à avaliação clínica, espirometria, ecocardiograma, exame domiciliar do sono em uma primeira etapa. Em seguida serão aplicados questionários para avaliar: o impacto na vida de pacientes com DPOC, o nível de atividade física, a qualidade do sono e da vida destes pacientes, além do teste mine exame do estado mental e realizados os seguintes testes: bioimpedância, mudança postural (ativa e passiva – VFC), caminhada de 6 minutos (avaliação capacidade funcional e VFC) e teste de preensão manual. Irão realizar seguimento durante um ano, através de contatos telefônicos trimestrais, para resposta de questionário específico. Após 12 meses da realização dos testes, os voluntários serão reconvidados para uma repetirem as mesmas avaliações.

Objetivo da Pesquisa:

O principal objetivo desta pesquisa é avaliar e determinar o impacto da sobreposição da SAOS na

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 2.597.588

DPOC no comportamento autonômico cardíaco e na capacidade funcional de exercício em um estudo de seguimento (follow-up) de um ano. Outros objetivos: avaliar e comparar o comportamento da modulação autonômica cardíaca por meio da VFC nas fases de repouso, mudança postural (ativa, passiva), na manobra de arritmia sinusal respiratória e durante o exercício nos grupos DPOC e DPOC+SAOS; verificar a magnitude do comprometimento do desempenho físico avaliado pelo TC6, teste de força de preensão palmar e VFC causada por diferentes gravidades da DPOC e DPOC+SAOS no seguimento de um ano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos, a pesquisadora aponta: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e óbito. Todavia, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atender. Não apresentou benefício direto. Informa, entretanto, que avaliar o exercício em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e com Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono possa trazer informações importantes, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e tratamento de pessoas com estas doenças. As informações também estão contidas no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa é pertinente. O cronograma aponta que o início dos testes será no final do mês de abril.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto foi reapresentada, agora preenchida e assinada corretamente. A pesquisadora reapresentou o TCLE, devendo corrigir o email do CEP no TCLE. O correto é cephumanos@ufscar.br e não cephumanos@.ufscar.br. (sem o ponto após @). Foi apresentado documento de ciência/autorização por parte do responsável do local onde serão recrutados os voluntários da pesquisa.

Recomendações:

Corrigir o email do CEP no TCLE, conforme apontado acima.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado com recomendação:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	CEP: 13.565-905
Bairro: JARDIM GUANABARA	
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9683	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 1.687.888

- Corrigir o TCLE conforme apontado neste parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1052024.pdf	30/03/2018 17:12:48		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	30/03/2018 17:12:05	Patricia Camargo	Aceito
Outros	Declaracao_CEME.pdf	30/03/2018 17:11:10	Patricia Camargo	Aceito
Outros	Parecer_CoPex_USE.pdf	30/03/2018 17:10:10	Patricia Camargo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/03/2018 16:58:47	Patricia Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	22/12/2017 11:15:56	Patricia Camargo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 13 de Abril de 2018

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.505-900

UF: SP Município: SAO CARLOS

Telefone: (18)3351-8663

E-mail: cophumanos@ufscar.br

ANEXO B

COPD ASSESSMENT TEST – CAT

O seu nome: Data de hoje:



Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)?
Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) causa no seu bem-estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar e melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, atinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever atualmente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz: Este é muito triste

	PONTUAÇÃO							
Nunca tenho tosse	0	1	2	3	4	5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	0	1	2	3	4	5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	0	1	2	3	4	5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0	1	2	3	4	5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	0	1	2	3	4	5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confortável para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0	1	2	3	4	5	Não me sinto muito confortável para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Dormo profundamente	0	1	2	3	4	5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	0	1	2	3	4	5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
PONTUAÇÃO TOTAL								<input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) é o logótipo CAT é uma marca comercial do grupo de empresas GlaxoSmithKline. ©2000 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

ANEXO C

DUKE ACTIVITY STATUS INDEX

Questionário de Duke

Item	Atividade	Sim	Não
1	Você consegue cuidar de si mesmo (comer, vestir-se, tomar banho ou utilizar o vaso sanitário)?	2,75	0
2	Você consegue andar dentro de casa?	1,75	0
3	Você consegue andar um ou dois quarteirões em terreno plano?	2,75	0
4	Você consegue subir uma escada ou uma ladeira?	5,50	0
5	Você consegue correr uma distância curta?	8,00	0
6	Você consegue realizar tarefas leves de casa, como tirar o pó ou lavar a louça?	2,70	0
7	Você consegue fazer trabalho moderado em casa como aspirar, varrer o chão ou guardar as compras?	3,50	0
8	Você consegue fazer trabalho pesado em casa, como esfregar o piso ou levantar e movimentar móveis pesados?	8,00	0
9	Você consegue realizar tarefas como apanhar folhas caídas ou cortar a grama?	4,50	0
10	Você consegue ter relações sexuais?	5,25	0
11	Você consegue participar de atividades de lazer moderadas (boliche, dança, tênis ou chutar uma bola)?	6,00	0
12	Você consegue participar de esportes vigorosos (natação, futebol, basquete ou voleibol)?	7,50	0

ANEXO D

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Pulmonology

Impact of Obstructive Sleep Apnea on cardiac autonomic control during the respiratory sinus arrhythmia maneuver in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article
Keywords:	COPD; OSA; overlap syndrome; autonomic nervous system; respiratory sinus arrhythmia.
Corresponding Author:	Audrey Borghi-Silva BRAZIL
First Author:	Patrícia Faria Camargo, Dr
Order of Authors:	Patrícia Faria Camargo, Dr Luciana Ditomaso-Luporini, Dr Luiz Carlos Soares de Carvalho-Jr, Dr Cássia da Luz Goulart Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Dr Natália Barbosa Tossini Rayane Sebold Meliza Goi Roscani, Dr Audrey Borghi-Silva
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	To evaluate the impact of coexisting obstructive sleep apnea (OSA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the cardiac autonomic modulation during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (RSA-M). Twenty-four patients (COPD, n=11; OSA-COPD, n=13) underwent pulmonary, cardiac function and home sleep tests for diagnosis and staging of the disease. Heart rate (HR) and RR intervals (RRi) were collected during spontaneous breathing (SB) [sitting (10 minutes)] and the slow and deep breaths to trigger RSA-M [sitting (4 minutes)]. Both groups showed impaired responses when SB and RSA-M were compared. Both COPD and OSA-COPD patients showed increased sympathetic modulation, observed through increased LF (low frequency) and LF/HF ratio ($p \leq 0.05$) and decreased HF (high frequency) ($p \leq 0.05$), an opposite pattern to that expected for RSA-M. However, the complexity (Apen, Sampen, SD 2) and the time-domain indices increased only for OSA-COPD, showing improvement in total variability during the RSA-M ($p \leq 0.05$). The results suggest the presence of both COPD and OSA lead to a negative impact on the autonomic control of HR and deep-breathing exercises. Future clinical trials that investigate the impact of breathing exercises on these autonomic indices should address the relevance of improving the autonomic balance in these patients.

ANEXO E

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Respiratory Medicine

Obstructive Sleep Apnea reduces functional capacity and negatively impacts cardiac autonomic modulation during submaximal exercise in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a follow-up study.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research paper
Section/Category:	COPD
Keywords:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Obstructive Sleep Apnea; Six-minute Walk Test; Heart Rate Variability; Clinical Outcomes.
Corresponding Author:	Audrey Borghi-Silva, PhD Federal University of Sao Carlos Sao Carlos, BRAZIL
First Author:	Patrícia Faria Camargo
Order of Authors:	Patrícia Faria Camargo Luciana Ditomaso-Luporini Luiz Carlos Soares de Carvalho-Jr Cássia da Luz Goulart Polliana Batista dos Santos Rayane Sebold Renata Gonçalves Mendes Meliza Goi Roscani Audrey Borghi-Silva, PhD
Abstract:	<p>Background: Functional capacity and heart rate variability (HRV) are important prognostic markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSA). However, the impact of OSA-COPD overlap after a one-year follow-up has not yet been evaluated.</p> <p>Aim: To assess whether the presence of OSA can negatively impact functional performance and cardiac autonomic control during exercise in individuals with COPD. In addition, to verify whether the overlap of these diseases could lead to worse clinical outcomes during the one-year follow-up.</p> <p>Methods: Thirty-four patients underwent pulmonary function tests, echocardiography, and polysomnography for diagnostic confirmation, disease staging, exclusion of any cardiac changes, and allocation between groups. Then, the patients underwent the six-minute walk test (6MWT) to assess functional capacity and HRV during exercise. Subsequently, patients were followed up for 12 months to record outcomes such as exacerbation, hospitalization, and deaths. At the end of this period, the patients were reevaluated to verify the hypotheses of the study.</p> <p>Results: Both groups showed a decline in functional performance over the course of a year. However, the OSA-COPD group showed greater functional impairment when compared to the COPD group ($p=0.003$). Consequently, this same group also showed worse cardiac autonomic responses during the 6MWT with greater parasympathetic activation ($p=0.03$) and less complexity of the autonomic nervous system, in addition to being more likely to exacerbate ($p=0.03$) during one year of follow-up.</p> <p>Conclusion: OSA associated with COPD produces deleterious effects on functional performance, as well as a greater autonomic imbalance that negatively impacts clinical outcomes.</p>