



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



Coexistência de DPOC e SAOS: impacto na variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade funcional.

Estudo I: Severidade da DPOC e sua associação com a SAOS: impacto na modulação autonômica e na capacidade funcional.

Aluna: Katiany Thays Lopes Zangrando

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Audrey Borghi e Silva

São Carlos – SP

2017



Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia



Coexistência de DPOC e SAOS: impacto na variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade funcional.

Katiany Thays Lopes Zangrando

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Audrey Borghi e Silva

São Carlos – SP

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Katiany Thays Lopes Zangrando, realizada em 22/02/2017:

Prof. Dra. Audrey Borghi e Silva
UFSCar

Prof. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio Jorge
UNINOVE

Prof. Dr. Rodrigo Boemo Jaenisch
UFSCar

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma auxiliaram na finalização desse trabalho:

Primeiramente a Deus por me guiar durante essa caminhada tão difícil, nunca permitindo que eu desistisse.

A minha orientadora professora Audrey Borghi e Silva, que apesar de todos os obstáculos encontrados para a realização desse trabalho, sempre esteve perseverante ao meu lado me incentivando e acalmando. Obrigada pelo incentivo sempre.

A minha professora e co-orientadora Renata Trimer pelo apoio prestado, até mesmo nos momentos mais difíceis da realização desse trabalho.

A todos a equipe do Laboratório Cardiopulmonar - LACAP, pelo apoio durante a realização dos procedimentos da coleta de dados, em particular Guilherme Áreas e Luiz Carvalho Junior, que sempre estiveram presentes me auxiliando em todos os momentos do estudo.

Ao apoio financeiro para o desenvolvimento desse trabalho, oferecido pelo órgão de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

E, finalmente, aos meus familiares e marido que suportaram todas as minhas crises durante o desenvolvimento desse projeto, sem nunca me criticar por minha forma de encarar os acontecimentos.

“Deus nos concede a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta.”

(Chico Xavier)

RESUMO

Vários estudos têm investigado os efeitos deletérios da associação entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), entretanto, ainda pouco é sabido se a coexistência de DPOC e SAOS (“OLDOSA”) está associada à maior prejuízo autônomo, bem como, se as alterações desencadeadas pela sobreposição das doenças estão associadas à maior prejuízo funcional para essa população. Sendo assim, um estudo intitulado “Severidade da DPOC e sua associação com a SAOS: impacto na modulação autonômica e na capacidade funcional” foi realizado com o intuito de avaliar se essa coexistência implicaria em maiores prejuízos autônomos e de capacidade funcional do que quando apresentados nas condições da DPOC de forma isolada.

No presente estudo, os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de vinte e quatro indivíduos com DPOC (n=12) e OLDOSA (n=12) foram avaliados por meio de registro eletrocardiográfico durante repouso, manobra postural ativa (MPA), manobra de arritmia sinusal respiratória (m-ASR) e teste de caminhada de seis minutos (TC6). Nossos resultados mostraram que o grupo DPOC apresentou maior modulação parassimpática durante a MPA em contraste com o grupo OLDOSA (p=0,02). Em contrapartida, o grupo OLDOSA apresentou marcada modulação simpática durante a m-ASR quando comparado ao grupo DPOC (p=0,00). Adicionalmente, o desempenho durante o teste de caminhada apresentou-se prejudicado em ambos os grupos de forma similar, apesar da maior gravidade do grupo DPOC. Sendo assim, nossos resultados sugerem que os pacientes que apresentam a coexistência “OLDOSA” apresentam marcada modulação simpática, e a presença da SAOS em portadores de DPOC produz impacto negativo na capacidade funcional independentemente da gravidade da doença pulmonar.

Palavras chave: DPOC; SAOS; OLDOSA, capacidade funcional.

ABSTRACT

Several studies have investigated the deleterious effects of the association between the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), however, it is still unknown whether coexistence of COPD and OSAS ("OLDOSA") is associated to greater autonomic impairment, as well as, whether the changes triggered by overlap disease are associated with greater functional impairment for this population. Thus, a study titled "Severity of COPD and its association with OSAS: impact on autonomic modulation and functional capacity" was carried out with the purpose of evaluating whether this coexistence would imply greater autonomic impairment and functional capacity than when presented in the COPD conditions in isolation.

In the present study, the heart rate variability indexes (HRV) of twenty four individuals with COPD (n=12) and OLDOSA (n=12) were evaluated by means of electrocardiographic recording during rest, active posture maneuver (APM), respiratory sinus arrhythmia maneuver (RSA-m) and six-minute walk test (6MWT).

Our results showed that the COPD group presented higher parasympathetic modulation during APM in contrast to the OLDOSA group ($p = 0.02$). In contrast, the OLDOSA group had marked sympathetic modulation during RSA-m when compared to the COPD group ($p = 0.00$). Additionally, the exercise performance during the walking test was similarly impaired in both groups despite the greater severity of the COPD group. Therefore, our results suggest patients with OLDOSA coexistence have marked sympathetic modulation, and the presence of OSAS in COPD patients has a negative impact on functional capacity regardless of the severity of the lung disease.

Key word: COPD, OSAS, OLDOSA, functional capacity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%prev: porcentagem do previsto

CEME: Centro de Especialidades em Saúde de São Carlos

CVF: capacidade vital forçada

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

FC: frequência cardíaca

FMD: vasodilatação mediada por fluxo

HF: alta frequência

IAH: índice de apnéia e hipopnéia

ICS: corticosteróide inalatório

IDO: índice de dessaturação

IMC: índice de massa corpórea

iRR: intervalo entre R-R

LABA: beta agonista de longa duração

LAMA: agonista muscarínico de longa duração

LF: baixa frequência

LF/HF: razão entre baixa e alta frequência

m-ASR: manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

MPA: manobra postural ativa

nMRC: escala modificada de dispnéia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas

NO: óxido nítrico

OCS: corticosteróide oral

PA: pressão arterial

PAS: pressão arterial sistólica

pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos.

rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes.

SABA: beta agonista de curta duração

SAMA: agonista muscarínico de curta duração

SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SD1: desvio padrão da medida de dispersão de pontos perpendicular à linha de identidade

SD2: desvio padrão da medida de dispersão de pontos ao longo da linha de identidade

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

TC6: teste de caminhada de seis minutos

TINN: interpolação triangular de histograma de intervalos RR

UFSCar: Universidade Federal de São Carlos

USE: Unidade de Saúde Escola

VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo

VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VO₂: volume de oxigênio

VPA: variabilidade da pressão arterial

LISTA DE TABELAS**Estudo I**

Tabela 1: Características basais dos voluntários.....	28
Tabela 2: Variáveis VFC na mudança postural ativa supino/ortostase.....	30
Tabela 3: Variáveis VFC na posição sentado e durante mASR.....	31
Tabela 4: Variáveis TC6.....	32

LISTA DE FIGURAS**Estudo I**

Figura 1: (a) Equipamento de polissonografia convencional; (b) Equipamento de avaliação domiciliar do sono ApneaLink Plus™.....	8
Figura 2: metodologia das etapas do estudo.....	20
Figura 3: fluxograma de voluntários	27

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO.....	1
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10
ESTUDO I – Coexistência de DPOC e SAOS: impacto na modulação autonômica e na capacidade funcional.....	14
RESUMO.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. MÉTODOS.....	18
2.1 Desenho do estudo.....	18
2.2 Sujeitos.....	18
2.2.1 Critérios de Inclusão.....	18
2.2.2 Critérios de Exclusão.....	19
2.3 Protocolo do estudo.....	19
2.4 Medidas.....	20
2.4.1 Função Pulmonar.....	21
2.4.2 Avaliação Domiciliar do sono.....	21
2.5 Captação dos intervalos R-R.....	22
2.5.1 Manobra Postural Ativa (MPA).....	22
2.5.2 Manobra de Acentuação da Arritmia Sinusal Respiratória (m-ASR)..	22
2.5.3 Exercício submáximo através de teste de caminhada de seis minutos (TC6).....	23
2.6 Análise Estatística.....	26
3. RESULTADOS.....	27
3.1 Característica da População.....	27
3.2 Variáveis da VFC de Repouso.....	29
3.3 Variáveis TC6.....	31
4. DISCUSSÃO.....	33
4.1 Efeitos da DPOC e da coexistência de SAOS na DPOC no controle autônomo de repouso.....	34
4.2 Efeitos da DPOC e da coexistência de SAOS na DPOC durante a m-ASR e durante a caminhada de seis minutos.....	35
4.3 Limitações do estudo.....	38
5. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma síndrome caracterizada por obstrução crônica do fluxo aéreo não completamente reversível, ocasionada na maioria dos casos pelo tabagismo, que acomete cerca de 12% dos indivíduos adultos acima de 40 anos de idade⁽¹⁾

Os dois principais sintomas que caracterizam a doença são a tosse e a dispneia, que podem se apresentar em quadros diários ou intermitentes de forma conjunta ou isolada⁽¹⁾.

Estudos recentes sugerem que os indivíduos com DPOC apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e atribuem esse fato às alterações na modulação autonômica apresentada por essa população⁽²⁾.

Segundo Mazzuco et. al.⁽³⁾, o controle do sistema nervoso autônomo nos indivíduos com DPOC parece estar associado à variabilidade nos níveis de oxigenação, apresentando respostas diminuídas tanto para estímulos simpáticos como para parassimpáticos. Nesses indivíduos o prejuízo autônomo cardíaco pode ser observado por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória, estímulo marcadamente parassimpático⁽³⁾. Adicionalmente, Reis et. al.⁽⁴⁾ verificaram que a fraqueza da musculatura respiratória, em particular da inspiratória, pode influenciar negativamente a resposta autonômica cardiovascular com valores diminuídos de VFC, principalmente para os índices relacionados à atividade parassimpática.

Em contraste aos estudos anteriores, Borghi-Silva et. al.⁽⁵⁾ também encontraram alterações na modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DPOC, porém com redução da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática, no repouso e durante o exercício nesses indivíduos.

Os indivíduos com DPOC também apresentam prejuízos na capacidade funcional, Ofir et. al.⁽⁶⁾ observaram escores elevados de percepção de dispneia durante o exercício nos indivíduos com DPOC, quando comparados aos saudáveis, condição que associaram à alta demanda ventilatória, a hiperinsuflação pulmonar dinâmica e ao padrão de respiração relativamente rápido e superficial desses indivíduos quando submetidos ao esforço físico, o que impacta negativamente na capacidade de exercício físico.

O diagnóstico da DPOC é feito através de teste espirométrico realizado pré e pós administração de broncodilatador e deve ser realizado em fase estável da patologia⁽¹⁾. Esse teste oferece múltiplas variáveis, sendo, porém a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) são as mais importantes do ponto de vista clínico⁽¹⁾.

A DPOC é estadiada pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*(GOLD)⁽⁷⁾ em quatro níveis de acordo com os valores obtidos no teste espirométrico:

- **GOLD 1 - Doença Leve**: pacientes com VEF₁ pós BD = 80% do previsto + relação VEF₁/CVF pós BD < 0,7;

- **GOLD 2 - Doença Moderada**: pacientes com VEF_1 pós BD < 80% e > 50% do previsto + relação VEF_1/CVF pós BD < 0,7;
- **GOLD 3 - Doença Grave**: pacientes com VEF_1 pós BD < 50% e \geq 50% do previsto + relação VEF_1/CVF pós BD < 0,7;
- **GOLD 4 - Doença Muito Grave**: pacientes com VEF_1 pós BD < 30% do previsto + relação VEF_1/CVF pós BD < 0,7.

Por outro lado a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono⁽⁸⁾. A obstrução, que ocorre de forma contínua, é seguida de um despertar, devido ao aumento do trabalho respiratório ocasionado por redução ou cessação completa do fluxo aéreo, na presença de movimentos respiratórios⁽⁹⁾.

De acordo com o Tufik et. al.⁽¹⁰⁾ em estudo realizado com a população do estado de São Paulo, 32,8% dos indivíduos avaliados preencheram os critérios para diagnóstico de SAOS, apresentando maior prevalência em homens e aumentando em ambos os sexos com a idade.

Muitos são os fatores atribuídos ao desenvolvimento da SAOS, como por exemplo:

- Idade: com o aumento da idade do indivíduo ocorre diminuição do tônus muscular nas vias aéreas superiores⁽¹¹⁾;
- Gênero: mais prevalente em homens que em mulheres⁽¹¹⁾;
- Hormônios: os hormônios estrogênio e progesterona promovem a manutenção da permeabilidade das vias aéreas superiores, bem como

melhoram o drive respiratório. É sugerido na literatura por Marik⁽¹²⁾ e Bixler et. al.⁽¹³⁾ que a progesterona, o estrogênio e a testosterona, seriam hormônios de proteção contra a apnéia obstrutiva do sono.

- Fatores anatômicos: alterações na posição mandibular e nas paredes da faringe predispondo ao estreitamento das vias aéreas⁽¹⁴⁾;
- Fatores genéticos: alterações nas estruturas craniofaciais, na distribuição da gordura corporal e no controle neural das vias aéreas superiores podem predispor a alterações na respiração⁽¹⁴⁾;
- Postura e gravidade: diminuição da área da orofaringe por deslocamento da língua e do palato mole devido a posicionamento em decúbito dorsal⁽¹⁴⁾;
- Gordura corporal: são fatores predisponentes a circunferência abdominal maior que 94cm em homens e maior 80cm em mulheres e circunferência do pescoço maior que 40cm⁽¹¹⁾;

Clinicamente, os indivíduos acometidos pela SAOS podem apresentar sonolência diurna, obesidade, aumento da circunferência do pescoço (>42 cm para homens e 37 cm para mulheres), ronco alto e despertares devido a engasgo ou asfixia, dores de cabeça matinais e prejuízos à concentração e a memória⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

Além disso, também podem estar presentes outros sinais e sintomas decorrentes do colapso repetitivo das vias aéreas, como fragmentação do sono, hipoxemia, hipercapnia, oscilações acentuadas da pressão intratorácica, aumento da modulação simpática, redução da eficiência da sensibilidade

barorreflexa e mudanças na variabilidade da frequência cardíaca⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Adicionalmente a essas alterações há evidências consideráveis que sugerem um aumentado risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares em indivíduos portados de SAOS⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Segundo Cabiddu et. al.⁽¹⁹⁾ e Trimer et. al.⁽²⁰⁾, durante o sono de um adulto normal, a variabilidade da frequência cardíaca é influenciada diretamente pela modulação eferente vagal, que por sua vez é desencadeada por respostas barorreceptoras às flutuações da pressão arterial, ocasionadas pelos diferentes padrões respiratórios. Como os indivíduos com SAOS apresentam quadros apneicos durante o sono, essa modulação pode se apresentar prejudicada pela irregularidade respiratória⁽²⁰⁾. Apesar disso, muito pouco foi estudado com relação a esse sistema no intuito de avaliar as alterações desencadeadas pela SAOS, sobretudo no período de vigília.

Essas mudanças podem levar à perturbação dos mecanismos homeostáticos do sistema cardiovascular, desencadeando o desenvolvimento de quadros como:

- Hipertensão sistêmica: cerca de 50% dos indivíduos acometidos pela SAOS são afetados pela hipertensão. Mannarino, Di Filippo e Pirro⁽²¹⁾ afirmam a existência de uma relação linear entre a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono e a prevalência de hipertensão arterial, sendo que esses dois distúrbios partilham alguns de seus principais fatores de risco como idade, gênero masculino, obesidade, ingestão de álcool e tabagismo.
- Hipertensão pulmonar: caracterizado por valores médios de pressão

arterial pulmonar maiores que 25 mmHg em repouso ou maiores que 30 mmHg durante exercício físico. Kholdani, Fares e Mohsenin⁽²²⁾ demonstraram que a diminuição na tensão de oxigênio alveolar, como nos quadros de baixa relação ventilação/perfusão, ocorre vasoconstrição pulmonar, que pode, dependendo da grandeza do quadro hipóxico, aumentar em até 300% a resistência vascular pulmonar;

- Arritmias cardíacas: segundo Hersi⁽²³⁾, as arritmias cardíacas são comuns em indivíduos acometidos pela SAOS, e a presença e complexidade dessas alterações arrítmicas podem influenciar a morbi-mortalidade bem como a qualidade de vida desses pacientes.

- Insuficiência cardíaca: a prevalência de SAOS nos indivíduos com quadros de insuficiência cardíaca tem sido relatada como sendo de 12% a 53% maior que aquela apresentada em indivíduos saudáveis⁽²⁴⁾.

Outra condição que também pode se apresentar alterada nos indivíduos acometidos pela SAOS é a capacidade funcional ou capacidade ao exercício.

Autores como Mansukhani et. al.⁽²⁵⁾ e Ucok et. al.⁽²⁶⁾ observaram redução na capacidade ao exercício, com forte correlação entre a severidade da SAOS e a redução da capacidade ao exercício. Przybylowski et. al.⁽²⁷⁾ verificaram que os indivíduos acometidos pela SAOS também apresentam diminuição da tolerância ao exercício, com menores valores de VO₂ pico em cerca de 40%. Estes autores relacionam a diminuição da tolerância ao exercício ao aumento excessivo da resposta da pressão arterial, e também a

um atraso no retorno da mesma a valores basais durante o período de recuperação⁽²⁷⁾.

Em contrapartida, outros autores como Ucock et al.⁽²⁶⁾ e Hargens⁽²⁸⁾ não encontraram correlações entre estas variáveis. Portanto, apesar de alguns estudos sugerirem prejuízos na capacidade de exercício dessa população, ainda não é claro quais os mecanismos envolvidos, sendo assim, novos estudos que investiguem a capacidade funcional em indivíduos com SAOS precisam ser desenvolvidos.

O diagnóstico da SAOS deve ser baseado nos sinais e sintomas clínicos determinados por meio de uma minuciosa avaliação do sono, associada com achados identificados em uma polissonografia⁽¹⁶⁾.

A avaliação deve ter início em um histórico do sono, a fim de identificar quadros instalados de SAOS em pacientes de alto risco, sendo que essa avaliação deve conter questões relacionadas a ronco, sonolência diurna, quadros de engasgo ou asfixia durante o sono, dores de cabeça pela manhã, fragmentação do sono ou insônia, e diminuição da concentração e memória⁽¹⁶⁾.

Seguido das avaliações iniciais, deve-se proceder a polissonografia, que é considerada padrão ouro para o diagnóstico de SAOS⁽²⁹⁾, e é realizada por meio de um equipamento de registro multicanal, que oferece dados relacionados a tempo e estágio do sono, fluxo respiratório, ritmo cardíaco, oximetria e movimento de membros (Figura 1a)⁽⁸⁾. Por meio da polissonografia, é possível identificar o índice de apnéia/hipopnéia (IAH),

que descreve a média do número de desordens respiratórias ocorridos por hora durante a noite de sono⁽⁸⁾.

Apesar de ser considerada mais acurada e precisa, a polissonografia é um procedimento de alto custo que apresenta inconvenientes de ordem prática, como por exemplo, exigência de uma noite completa de estudo e necessidade de supervisão⁽³⁰⁾.

Sendo assim foram desenvolvidos equipamentos de monitorização do sono portáteis (Figura 1b) como alternativa para diagnóstico da SAOS, partindo da premissa que esses são bem mais acessíveis e de mais fácil utilização⁽³¹⁾, além de considerar a possibilidade de o paciente estar em seu próprio quarto, simulando mais proximamente a qualidade do sono, sem interferências do ambiente.

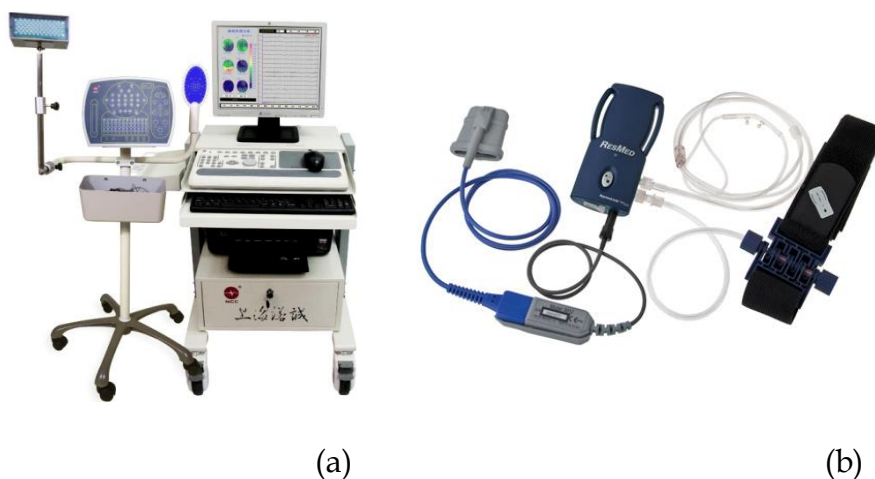


Figura 1: (a) Equipamento de polissonografia convencional; (b) Equipamento de avaliação domiciliar do sono ApneaLink Plus™.

Esses equipamentos oferecem o registro do índice de apnéia/hipopnéia (IAH) através da captação do fluxo de ar por uma cânula posicionada no nariz

dos pacientes e também os índices de dessaturação (IDO) através de um sensor de oximetria periférica, oferecendo dessa forma dados com em associação com as demais avaliações clínicas podem levar ao diagnóstico da SAOS⁽³²⁾. O IAH é utilizado na determinação da severidade da SAOS (Leve: 5-15 eventos por hora de sono; Moderada: 15-30 eventos por hora de sono; Grave: mais de 30 eventos por hora)⁽³³⁾.

A SAOS e a DPOC podem se apresentar isoladamente ou em conjunto, sendo que a apresentação concomitante destas se dá o nome de “OverlapSyndrome” ou “Síndrome da sobreposição” ou “OLDOSA”⁽³⁴⁾.

Considerando que a SAOS e a DPOC, de forma isolada, levam a manifestações sistêmicas semelhantes, que produzem impacto negativo na função autonômica cardíaca, bem como no prejuízo funcional, especulamos que a coexistência das duas patologias poderia acarretar em marcada hiperatividade simpática, com reduzida resposta autonômica cardíaca frente a mudanças da respiração e durante a manobra postural ativa e impacto negativo na capacidade de exercício físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA.II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, v.:30, n.: 5, p.: 1-52, 2004.
2. CAMILLO, C.A.et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. **Lung**, v.: 186, n.: 6, p.: 393-401, 2008.
3. MAZZUCO, A. et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. **International Journal of COPD**, v.: 10, n.: 1, p.: 1651-61, 2015.
4. REIS, M.S. et al.Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics**, v.: 65, n.: 4, p.: 369-75, 2010.
5. BORGHI-SILVA, A. et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Respir. Med.**, v.: 102, n.: 8, p.: 1117-23, 2008.
6. OFIR, D. et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.: 177, n.: 6, p.: 622-9, 2008.
7. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Glob. Initiat. Chronic. Obstr. Lung. Dis.**, v.: 117, 2015.
8. PARK, J.G.; RAMAR, K.; OLSON, E.J. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. **Mayo Clin. Proc.**, v.: 86, n.: 6, p.: 549-54, 2011.
9. CHAVES JUNIOR, C.M. et al. Consenso brasileiro de ronco e apneia do sono: aspectos de interesse aos ortodontistas. **Dental Press. J. Orthod.**, v.: 16, n.: 1, p.: 1-10, 2011.
10. TUFIK, S. et al.Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo

- epidemiologic sleep study. **Sleep Med.**, v.: 11, n.: 5, p.: 441-6, 2010.
11. DALTRO, C.H.C.D. et al. Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: associação com obesidade, gênero e idade. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.: 50, n.: 1, p.: 74-81, 2006.
 12. MARIK, P.E. Leptin, obesity, and obstructive sleep apnea. **Chest**, v.:118, n.: 3, p.: 569-71, 2000.
 13. BIXLER, E.O. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**, v.: 163, n.: 3, p.: 608-13, 2001.
 14. MARTINS, A.B. et al. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **J. Bras. Pneumol.**, v.:33, n.: 1, p.: 93-100, 2007.
 15. CELEN, T.Y.; PEKER, Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: I - Epidemiology. **Anatol. J. Cardiol.**, 2010;10(1):75-80.
 16. EPSTEIN, L.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. Brighton, v.:5(3), p.: 263-276, 2009.
 17. MCNICHOLAS, W.T.;BONSIGNORE, M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. **Eur. Respir. J.**, v.: 29, n.: 1, p.: 156-78, 2006.
 18. PEKER, Y. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year follow-up. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.: 166, n.: 2, p.: 159-65, 2002.
 19. CABIDDU, R. et al. Are complexity metrics reliable in assessing HRV control in obese patients during sleep? **PLoS One**, v.: 10, n.: 4, p.: 1-15, 2015.
 20. TRIMER, R. et al. Heart rate variability and cardiorespiratory coupling in obstructive sleep apnea: elderly compared with young. **Sleep Med.**, v.: 15, n.: 11, p.: 1324-31, 2014.

21. MANNARINO, M.R.; DIFILIPPO, F.; PIRRO, M. Obstructive sleep apnea syndrome. **European Journal of Internal Medicine**, v.: 23, p.: 586-93, 2012.
22. Kholdani, C.; Fares, W.H.; Mohsenin, V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. v.: 5, n.: 2, p.: 220-7, 2015.
23. HERSI, A.S. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. **Ann. Thorac. Med.**, v.: 5, n.: 1, p.: 10-7, 2010.
24. KASAI, T.; FLORAS, J.S.; BRADLEY, T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. **Circulation**, v.: 126, n.: 12, p.: 1495-510, 2012.
25. MANSUKHANI, M.P. et al. Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. **Am. J. Cardiol.**, v.: 111, n.: 11, p.: 1650-4, 2013.
26. UCOK, K. et al. Aerobic and anaerobic exercise capacities in obstructive sleep apnea and associations with subcutaneous fat distributions. **Lung**, v.: 187, n.: 1, p.: 29-36, 2009.
27. PRZYBYŁOWSKI, T. et al. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **J Physiol Pharmacol.**, v.: 58, n.: 5, p.: 563-74, 2007.
28. HARGENS, T. et al. Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea. **Sleep**, v.: 31, n.: 1, p.: 104-10, 2008.
29. TOGEIRO, S.M.G.P.; SMITH, A.K. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.: 27, n.: 1, 2005.
30. ESCOURROU, P. et al. Chapter 2.3-needs and costs of sleep monitoring. **Stud. Health Technol. Inform.**, v.: 78, p.: 69-85, 2000.
31. BACHOUR, A.; HERRALA, J.; MAASILTA, P. Is there a cost-effective way to diagnose mild sleep-disordered breathing? **Respir. Med.**, v.: 96, n.: 8, p.: 586-93,

2002.

32. COLLOP, N.A., et al. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. Baltimore,v.: 3(7), p.: 737-747, 2011.
33. TSARA, V. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adult and children. **Hippokratia**, Thessaloniki, v.: 13(3), p.: 187-191, 2009.
34. LÓPEZ-ACEVEDO, M.N. et al. Overlap syndrome: An indication for sleep studies? **Sleep Breath.**, v.: 13, n.: 4, p.: 409-13, 2009.

ESTUDO I

Severidade da DPOC e sua associação com a SAOS: impacto na modulação autonômica e na capacidade funcional.

Katiany Thays Lopes Zangrando, Renata Trimer, Luiz Carlos Soares de Carvalho Jr., Ms., Guilherme Peixoto Tinoco Âreas, Ms., Flávia Rossi Caruso, Ramona Cabiddu, Audrey Borghi-Silva

Revista submetida: Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention

Impact Factor: 1.632

Qualis CAPES: A1

RESUMO

Introdução: Vários estudos têm investigado os efeitos deletérios da associação entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), entretanto, ainda pouco é sabido se a coexistência de DPOC e SAOS (“OLDOSA”) está associada a maior prejuízo autônomo e se essa associação está relacionada a maior prejuízo funcional.

Objetivo: Determinar o impacto da “OLDOSA” no controle autônomo cardíaco na capacidade funcional.

Materiais e Métodos: Estudo clínico observacional transversal prospectivo controlado. Os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de vinte e quatro indivíduos com DPOC (n=12) e OLDOSA (n=12) foram avaliados e comparados por meio de registro eletrocardiográfico durante repouso, manobra postural ativa (MPA), manobra de arritmia sinusal respiratória (m-ASR) e no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Resultados: O grupo DPOC apresentou maior modulação parassimpática durante a MPA em contraste com o grupo OLDOSA (p=0,02). Em contrapartida o grupo OLDOSA apresentou marcada modulação simpática durante a m-ASR quando comparado ao grupo DPOC (p=0,00). O desempenho durante o teste de caminhada apresentou-se prejudicado em ambos os grupos de forma similar apesar da maior gravidade do grupo DPOC.

Conclusão: Pacientes que apresentam a coexistência “OLDOSA” apresentam marcada modulação simpática, e a presença da SAOS em portadores de DPOC produz impacto negativo na capacidade funcional independentemente da gravidade da doença pulmonar.

Palavras chave: DPOC; SAOS; OLDOSA, capacidade funcional.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma síndrome caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo, não completamente reversível, que cursa com importantes prejuízos na função pulmonar produzindo efeitos sistêmicos, que cursam com importantes comorbidades⁽²⁾. Dentre elas, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), caracterizada por eventos recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, afetam grande parte dos pacientes com DPOC, e são duas das doenças respiratórias crônicas mais prevalentes na prática clínica⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Segundo Taranto-Montemurro⁽⁶⁾ a associação das síndromes (“*OLDOSA*”) está presente em cerca de 0,5% - 1% da população geral e a prevalência de DPOC em indivíduos com SAOS excede a prevalência do mesmo em indivíduos que não apresentam distúrbios do sono, assim como a situação inversa também tem se apresentado muito prevalente, com altas taxas de SAOS em indivíduos com DPOC⁽⁷⁾. Contudo, a SAOS parece ser mais comumente observada em pacientes com DPOC talvez como resultado de fatores de risco compartilhados, como a obesidade, o tabagismo, o aumento da resistência das vias aéreas, a inflamação local e sistêmica bem como a terapia antiinflamatória⁽⁷⁾.

Sabe-se que a *OLDOSA* acarreta em maior impacto nas manifestações sistêmicas destes pacientes, como por exemplo, aumento da atividade simpática diurna que se apresenta por meio do aumento da frequência cardíaca (FC) de repouso e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), o que

pode levar à maior morbimortalidade por outras doenças⁽⁶⁾. Por outro lado, autores têm demonstrado que a OLDOSA produz marcada hiperatividade parassimpática de vias aéreas, broncoconstrição/vascoconstrição reflexa relacionada com a hipoxemia entre outros efeitos neurohumorais⁽⁷⁾. Estes desajustes autônomos, ainda contraditórios, poderiam trazer impacto negativo nos ajustes posturais estáticos e frente às respostas quando da realização do exercício, contudo, para nosso conhecimento, nenhum estudo prévio avaliou e comparou tais ajustes nestes pacientes.

Nós hipotetizamos que a coexistência da SAOS na DPOC implique em maiores prejuízos autônomos e de capacidade funcional do que quando apresentados nas condições da DPOC de forma isolada. Além disso, hipotetizamos que o impacto do prejuízo funcional possa estar associado ao maior comprometimento da modulação autonômica nestes pacientes.

Sendo assim, o principal objetivo desse estudo foi determinar o impacto da coexistência da SAOS na DPOC no controle autônomo cardíaco frente a mudanças da respiração, manobra postural ativa e durante a realização do exercício submáximo (teste de caminhada de 6 minutos-TC6).

2. MÉTODOS

2.1 *Desenho do estudo*

Estudo clínico observacional transversal prospectivo controlado.

2.2 *Sujeitos*

Vinte e quatro indivíduos de ambos os sexos foram triados no Ambulatório de Pneumologia da Unidade de Saúde Escola (USE) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e no Centro Municipal de Especialidade em Saúde de São Carlos (CEME) com diagnóstico de DPOC segundo os critérios definidos pelo comitê científico GOLD⁽⁸⁾ e suspeita diagnóstica de SAOS

2.2.1 Critérios de Inclusão

Grupo DPOC: diagnóstico clínico de DPOC segundo os critérios definidos pelo comitê científico GOLD⁽⁸⁾, em tratamento regular com medicação otimizada da doença, não fumantes atuais, não etilistas, que não estivessem em vigência de exacerbações da doença e que após exame domiciliar de sono não confirmassem a suspeita diagnóstica de SAOS;

Grupo OLDOSA: foram seguidos os mesmos critérios de inclusão do Grupo DPOC, porém, os indivíduos, após exame domiciliar de sono, apresentassem confirmação da suspeita diagnóstica de SAOS;

Os pacientes deveriam se apresentar estáveis clinicamente por pelo menos 3 meses e com terapia médica otimizada, incluindo beta 2 adrenérgicos

de ação curta e longa, anticolinérgicos de ação curta e longa e esteróides inalados. Nenhum paciente deveria estar em uso de esteróides orais nos 3 meses anteriores.

2.2.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão incluíram presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar não controlada e insuficiência cardíaca (IC), uso de medicações capazes de alterar o controle autônomo cardíaco, como alterações hormonais e de tireóide, uso de oxigenoterapia domiciliar ou CPAP para tratamento da SAOS, marcapasso, quadros de arritmias cardíacas que potencialmente interferissem em 95% dos batimentos sinusais puros e alterações neurológicas e ortopédicas que impedissem a realização dos testes propostos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil (parecer nº 1.406.894/2016) e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento formal, declarando aceitação na participação desse projeto, em atendimento a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

2.3 *Protocolo do Estudo*

Todos os voluntários foram submetidos a duas etapas de avaliação: 1) Investigação da presença da SAOS em pacientes com DPOC; 2) Avaliação da função autonômica por meio da VFC e da capacidade funcional por meio do

teste de caminhada de seis minutos.

As etapas da avaliação foram realizadas da seguinte forma:

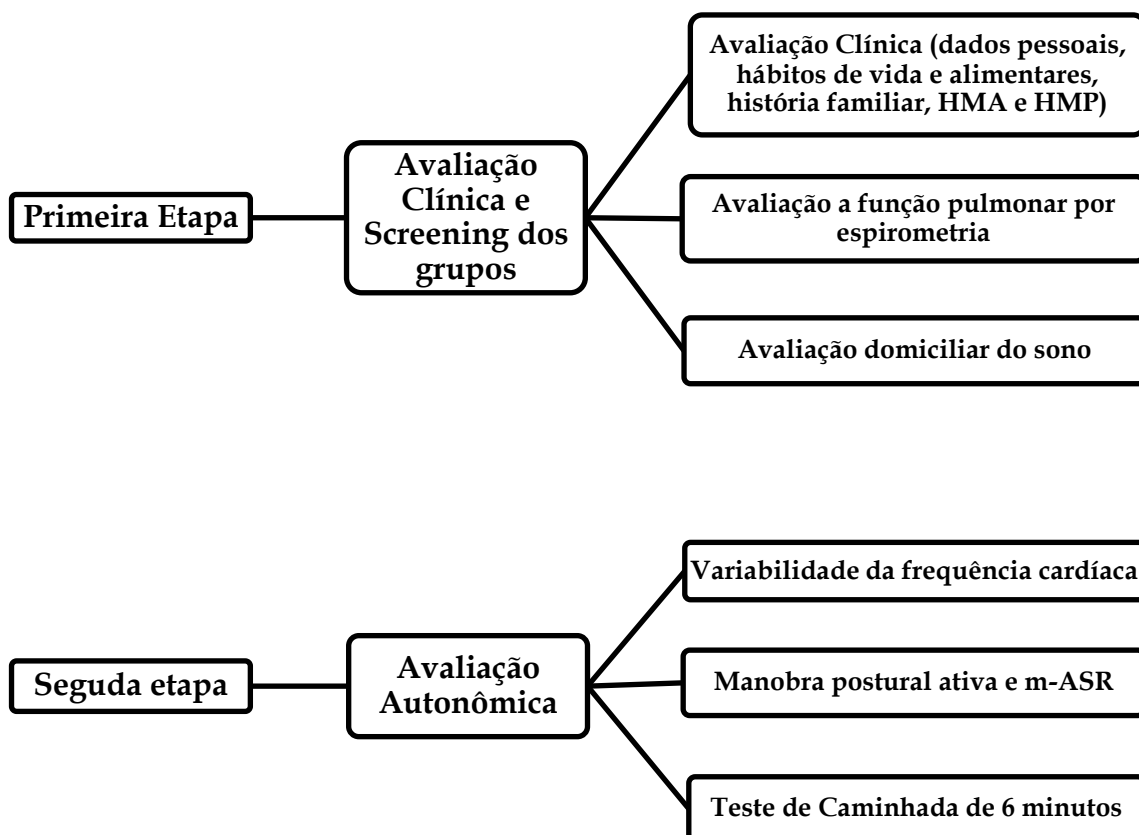


Figura 2: metodologia das etapas do estudo.

2.4 Medidas

Para controle da influência das variações circadianas nas variáveis obtidas, todos os testes foram realizados no mesmo período do dia, em laboratório com temperatura média mantida entre 20°C a 22°C, umidade relativa do ar na faixa de 40% a 60%. Todos os pacientes foram, no dia dos testes, instruídos a absterem-se de bebidas alcoólicas ou estimulantes e a não praticar atividades físicas ou esportivas na véspera e no dia dos testes.

A avaliação clínica foi realizada através do preenchimento de uma ficha de avaliação individual a qual consta de dados pessoais, hábitos de vida e alimentares, antecedentes familiares, história pregressa e atual de possíveis doenças, entre outros fatores.

2.4.1 Função pulmonar: foi obtida por meio de avaliação espirométrica com o espirômetro CPFS/D® (Medgraphics, MGC, Diagnostics Corporation, St. Paul, MN, EUA), de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽⁹⁾ pré e pós o uso de broncodilatadores, e os indivíduos foram estadiados de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽⁸⁾ em: GOLD 1 - Doença Leve: pacientes com VEF₁ pós BD > ou = 80% do previsto + relação VEF₁/CVF pós BD < 0,7; GOLD 2 - Doença Moderada: pacientes com VEF₁ pós BD < 80% e > ou = 50% do previsto + relação VEF₁/CVF pós BD < 0,7; GOLD 3 - Doença Grave: pacientes com VEF₁ pós BD < 50% e > ou = 30% do previsto + relação VEF₁/CVF pós BD < 0,7; GOLD 4- Doença Muito Grave: pacientes com VEF₁ pós BD < 30% do previsto + relação VEF₁/CVF pós BD < 0,7.

2.4.2 Avaliação domiciliar do sono: foi obtida por meio da aquisição e gravação do índice de apnéia e hipopnéia (IAH) e dos índices de dessaturação (IDO) pelo equipamento ApneaLink Plus™ (ResMed Corporation, Poway, CA, USA) que é um equipamento de monitorização de sono portátil, validado para avaliação da presença de SAOS⁽¹⁰⁾. Indivíduos com IAH ≥ 15 foram incluídos no

Grupo DPOC+SAOS e aqueles com IAH < 15 foram incluídos no Grupo DPOC puro.

Após a estratificação dos grupos iniciou-se a segunda etapa das avaliações do controle autônomo por meio da VFC que contou com:

2.5 Captação dos intervalos R-R: o protocolo contou com a captação de sinal eletrocardiográfico através do BioAmp FE132 (ADInstruments, Sidney, NSW, Austrália), com eletrodos posicionados na derivação MC5, e do Wincardio (Micromed, Wincardio, Brasil), com eletrodos posicionados nas 12 derivações clássicas de ECG. Essa variável foi registrada durante as seguintes posições:

2.5.1 Manobra Postural Ativa (MPA): o indivíduo permaneceu por 10 minutos em repouso na posição supina e foi instruído a não conversar, dormir ou se movimentar durante o tempo de realização do protocolo. Após este período de repouso, o indivíduo foi instruído a se posicionar em ortostase (10 minutos) e a seguir, na posição sentada (10 minutos), também seguindo as instruções do repouso;

2.5.2 Manobra de Acentuação da Arritmia Sinusal Respiratória (m-ASR): após o término da MPA, ainda sentado, o indivíduo foi submetido a m-ASR (respiração controlada com ciclos de 10 segundos, divididos em 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração) durante quatro minutos;

Para análise da VFC durante a MPA e m-ASR os intervalos R-R foram coletados em uma taxa de 500 amostras/s. Todos os sinais foram inspecionados

visualmente para identificar artefatos ou ruídos onde picos estreitos (<100 ms) foram removidos por interpolação linear. Todos os sinais foram filtrados com filtros passa baixa de frequência de corte de 20 Hz.

Os dados foram analisados através do software Kubios HRV® (Matlab, Version 2.1, Kuopio, Finland). Os dados coletados durante cada postura da MPA tiveram período total dos intervalos R-R (iRR) examinado e, para análise, foi selecionado o segmento mais estável e sem ruídos que deveria conter 300 pontos. Adicionalmente os dados coletados durante a m-ASR tiveram todos os iRR contidos nos quatro minutos da manobra utilizados para a análise.

2.5.3 Exercício submáximo por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6): os princípios gerais do teste, critérios para interrupção bem como os estímulos verbais foram padronizados e baseados nas recomendações do American Thoracic Society - ATS e pelo American College of Chest Physicians⁽¹¹⁾. Após um período de repouso de 4 minutos (2 minutos na posição sentado e 2 minutos na posição ortostática) os voluntários foram orientados a caminhar continuamente, a maior distância possível, em um percurso de 30 metros durante seis minutos, sendo permitido diminuir o ritmo e, até mesmo interromper o teste caso se faça necessário. No final do mesmo foi registrada a distância percorrida em metros bem como percentual em relação ao predito. A FC batimento a batimento foi registrada por um cardiofrequencímetro da marca Polar (RX810, Kempele, Filand) quatro minutos antes do teste (repouso), durante todo o teste (exercício) bem como durante os seis minutos posteriores ao término do mesmo (recuperação).

Para análise da VFC durante o TC6 os dados coletados pelo cardiofrequencímetro foram inspecionados visualmente para identificar artefatos ou ruídos onde picos estreitos (<100 ms) foram removidos por interpolação linear. Todos os sinais foram filtrados com filtros passa baixa de frequência de corte de 20 Hz.

Os dados foram analisados através do software Kubios HRV® (Matlab, Version 2.1, Kuopio, Finland). Os dados foram analisados da seguinte forma:

- **Repouso na posição sentada:** foram analisados os iRR dos 2 minutos do período de repouso sentado.
- **Repouso na posição ortostática:** foram analisados os iRR dos 2 minutos do período de repouso em pé.
- **Caminhada:** para análise, foi selecionado o segmento mais estável e sem ruídos que deveria conter 3 minutos.
- **Recuperação:** para análise foram selecionados os últimos 5 minutos de iRR coletados.

Os trechos foram analisados nos domínios do tempo e da frequência, bem como foram realizadas análises não lineares dos dados obtidos. (No domínio do tempo foram utilizados os seguintes índices: a)SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; b)rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; c)pnn50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; d)TINN: variabilidade dos intervalos RR⁽¹²⁾. Os índices SDNN e TINN representam a

atividade autonômica global, apesar disso, não é possível distinguir a atividade simpática da parassimpática isoladamente⁽¹²⁾. Os índices RMSSD e o pnn50 por sua vez representam a atividade parassimpática de forma isolada⁽¹²⁾. No domínio da frequência, foram utilizados os seguintes índices: a)Componente de alta frequência (AF): faixas de frequência entre 0,15 e 0,4; b)Componente de baixa frequência (BF): faixas de frequência entre 0,04 e 0,15; c)Relação LF/HF⁽¹¹⁾. O índice AF representa a atividade parassimpática do coração, o BF representa a ação conjunta dos componentes simpático e parassimpático, com predominância simpática e a relação BF/AF representa o balanço simpatovagal, ou seja, equilíbrio entre simpático e parassimpático⁽¹²⁾. Além disso foram utilizados os seguintes índices não lineares: a)SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; b)SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos⁽¹²⁾. O índice SD1 representa atividade parassimpática do coração, já o SD2 a atividade global⁽¹²⁾.

2.6 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram apresentados como média \pm desvio padrão com nível de significância de 95%. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste chi-quadrado. Para análise comparativa das diferenças entre os índices de VFC foi usado ANOVA two-way (com post hoc de Bonferroni). Associações lineares foram avaliadas com os coeficientes produto-momento de Pearson. As análises estatísticas foram realizadas no SPSS 19.0 (IBM, Armonk, NY) e no GraphPadPrism 6.0 (McKiev Software, Boston, MA).

3. RESULTADOS

3.1 Características da População

Cento e dois pacientes do Ambulatório de Pneumologia da Unidade de Saúde Escola (USE) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e do Centro Municipal de Especialidade em Saúde de São Carlos (CEME) foram triados.

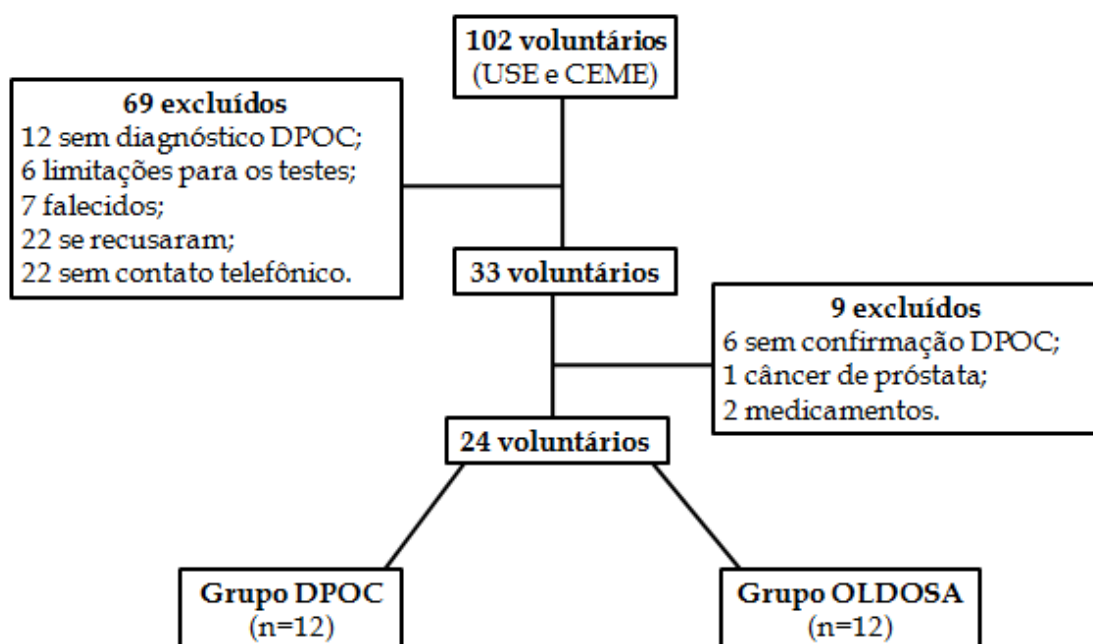


Figura 3: fluxograma de voluntários

As características basais dos voluntários estão apresentadas na Tabela 1. Os dados contidos na Tabela 1 evidenciam que a função pulmonar do grupo DPOC foi pior quando comparada a do grupo OLDOSA, ou seja, o grau de comprometimento respiratório foi maior para o grupo DPOC.

Tabela 1. Características basais dos voluntários.

	DPOC (n=12)	OLDOSA (n=12)	p valor
Demográficas			
Idade (anos)	64,83 ± 1,69	64,17 ± 2,48	0,82
Sexo F/M (%)	2(16,7)/10(83,3)	2(16,7)/10(83,3)	1,00
Peso (Kg)	73,32 ± 5,61	75,53 ± 3,58	0,74
IMC (Kg/m ²)	25,49 ± 1,70	27,13 ± 1,15	0,43
nMRC, 0/1/2/3,4, (%)	1(8,3)/1(8,3)/ 2(16,6)/ 4(33,3)/4(33,3)	1(8,3)/4(33,3)/2(16,6)/ 1(8,3)/4(33,3)	0,46
Tabagismo,			
nunca/ex/ atual	0,12,0	0,12,0	
Anos maço	53,33± 29,57	67,17± 41,09	0,35
Função Pulmonar			
FEV ₁ , %prev	42,70± 16,56	61,32± 18,79	0,01*
FEV ₁ /CVF, %prev	41,84 ± 12,22	56,29 ± 12,07	0,00*
DPOC 1 e 2, n(%)	4 (33)	9 (75)	0,04*
DPOC 3 e 4, n(%)	8 (67)	3 (25)	0,04*
SAOS			
IAH	5,81 ± 4,44	26,72 ± 13,42	0,00*
IDO	10,27 ± 7,10	46,45 ± 90,82	0,01*
SAT<90%, min	193,81 ± 166,72	64,48 ± 48,57	0,04*
SAT<80%, min	1,90 ± 3,78	1,50 ± 2,71	0,94
Terapia, n(%)			
SABA	4(33,3)	5(41,7)	0,84
SAMA	-	1(8,3)	0,84
LABA	9(75)	10(83,3)	0,84
LAMA	6(50)	6(50)	0,84
ICS	6(50)	6(50)	0,84
OCS	1(8,33)	-	0,84
Teofilina	2(16,6)	1(8,33)	0,84
Anti-histamínico	-	1(8,33)	0,84

IMC= índice de massa corpórea; nMRC= modified Medical Research Council - escala de dispnéia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas modificada; VEF1= volume expiratório forçado no 1º segundo; IAH: índice de apnéia e hipopnéia; IDO: índice de dessaturação; SAT<90%: tempo de saturação menor que 90%; SAT<80%: tempo de saturação menor que 80%; SABA=short-acting beta2-agonist - beta agonista de curta duração; SAMA=short-acting muscarinic agonist - agonista muscarínico de curta duração; LABA= long-acting beta2-agonist - beta2-agonista de longa duração; LAMA=long-acting muscarinic agonist - agonista muscarínico de longa duração; ICS=inhaled corticosteroids - corticosteróides inalatórios; OCS=oral corticosteroids - corticosteróides orais.

Embora o grupo OLDOSA apresentasse maiores valores de AIH e IDO, que o caracteriza com a presença de SAOS, interessante, o tempo da SAT<90% bem como SAT<80% foi muito maior no grupo DPOC puro, comprovando assim o impacto da severidade da doença na hipoxemia noturna destes pacientes.

3.2 Variáveis da VFC de repouso

Os índices de VFC durante a MPA de supino para ortostase e durante a m-ASR estão representados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. O grupo OLDOSA apresentou maiores valores absolutos e normalizados para BF quando comparado com o grupo DPOC (tabela 2, $P<0.05$). Em contrapartida, o grupo OLDOSA apresentou menores valores normalizados para AF quando comparado com o grupo DPOC, sugerindo maior modulação simpática neste grupo. Contudo, não houve interação entre a MPA para os grupos estudados (Tabela 2, $P<0.05$).

Tabela 2. Variáveis VFC na mudança postural ativa supino/ortostase.

	DPOC (n=12)		OLDOSA (n=12)		Grupo	Posição	Interação
	Supino	Ortostase	Supino	Ortostase			
Tempo	-	-	-	-			
IRR	794 ± 103	719 ± 114*	818 ± 123	764 ± 97*	0.27	0.04	0.74
SDNN	13.9 ± 5.3	11.7 ± 6.6	16.1 ± 5.8	15.2 ± 7.3	0.12	0.38	0.73
rMSSD	14.3 ± 7.2	11.5 ± 6.5	15.8 ± 7.9	13.7 ± 6.9	0.42	0.21	0.78
pNN50	1.7 ± 2.8	0.6 ± 1.1	1.8 ± 3.7	0.5 ± 0.9	0.98	0.11	0.85
TINN	67.0 ± 22.2	55.4 ± 30.4	77.9 ± 28.3	77.0 ± 34.6	0.06	0.46	0.52
Frequência	-	-	-	-			
LF_abs	79.8 ± 84.8	69.2 ± 66.6	156.7 ± 107.7 ⁺	161.3 ± 144.2 ⁺	0.00	0.92	0.80
HF_abs	67.5 ± 47.8	60.9 ± 101.2	106.7 ± 115.1	70.6 ± 61.3	0.39	0.33	0.55
LF_un	50.1 ± 19.9	58.3 ± 19.5	62.9 ± 14.8 ⁺	68.6 ± 14.7 ⁺	0.02	0.17	0.80
HF_un	49.7 ± 19.8 ⁺	41.2 ± 19.4 ⁺	36.7 ± 14.8	31.0 ± 14.6	0.02	0.16	0.78
LF/HF	1.3 ± 1.0	3.0 ± 4.7	2.1 ± 1.2	4.6 ± 7.4	0.37	0.11	0.75
Não Linear	-	-	-	-			
SD1	10.4 ± 5.1	8.1 ± 4.6	11.2 ± 5.6	9.7 ± 4.9	0.43	0.21	0.78
SD2	16.3 ± 6.6	14.3 ± 8.4	19.7 ± 6.7	18.9 ± 9.5	0.08	0.53	0.78

iRR=intervalo R-R – intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos; SDNN=desvio padrão de todos os intervalos RR normais;rMSSD=raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50=porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; TINN=interpolação triangular de histograma de intervalos RR; LF_abs=absolute powers of low frequency – valores absolutos de baixa frequência; HF_abs=absolute powers of high frequency – valores absolutos de alta frequência; LF_un=normalized powers of low frequency – valores normalizados de baixa frequência; HF_un=normalized powers of high frequency – valores normalizados de alta frequência; LF/HF=low frequency and high frequency ratio – razão entre baixa frequência e alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Utilizado teste estatístico Anova twoway

* Diferença posição Supino x Ortostase

⁺ Diferença OLDOSA x DPOC

Na Tabela 3 observamos que ambos os grupos apresentaram maiores valores de SDNN e TINN durante a m-ASR quando comparado com a posição sentado sugerindo uma maior modulação autonômica global para ambos os grupos ($P < 0.05$). Contudo, não houve interação entre a MPA para ambos grupos estudados.

Tabela 3. Variáveis VFC na posição sentado e durante mASR

	DPOC (n=12)		OLDOSA (n=12)		Grupo	Manobra	Interação
	Sentado	mASR	Sentado	mASR			
Tempo	-	-	-	-			
IRR	773 ± 113	757 ± 89	815 ± 116	802 ± 98	0.15	0.62	0.95
SDNN	14.4 ± 6.1	26 ± 16.2*	17.3 ± 7.1	34.8 ± 20.3*	0.15	0.00	0.46
RMSSD	13.2 ± 5.1	19.9 ± 19.5	17.1 ± 8.1	22.7 ± 13.6	0.37	0.10	0.87
pNN50	0.4 ± 0.9	4.1 ± 11.9	1.9 ± 3.4	4.6 ± 8.5	0.64	0.15	0.81
TINN	70 ± 29.1	123.7 ± 83.0*	87.5 ± 35.3	160 ± 87.2*	0.15	0.00	0.61

iRR=intervalo R-R - intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos; SDNN=desvio padrão de todos os intervalos RR normais; rMSSD=raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50=porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; TINN=interpolação triangular de histograma de intervalos RR;

Utilizado teste estatístico Anova twoway

* Diferença posição Sentado x mASR

3.3 Variáveis TC6

Os dados do TC6 estão representados nas **Tabelas 4**. Na Tabela 4 observamos que o grupo OLDOSA apresentou PAS mais elevada que no grupo DPOC ($p < 0.05$). Além disso, no grupo DPOC, os sintomas de dispneia e fadiga de membros inferiores foram maiores do que no grupo overlap ($P < 0.05$) embora, não observamos pior desempenho para este subgrupo. Embora não

tenha havido diferenças na SpO₂ entre os grupos durante o TC6 (p=0.21) o grupo DPOC puro apresentou media abaixo de 90% o que mostra que a dessaturação foi clinicamente mais acentuada neste subgrupo.

Tabela 4. Variáveis TC6

	DPOC (n=12)	OLDOSA (n=12)	p valor
Variáveis Repouso			
PAS, mmHg	118 ± 10	129 ± 9	0,01*
FC, bpm	82 ± 11	79 ± 13	0,56
SpO ₂ ,	93 ± 3	95 ± 3	0,13
BORG D.	0 ± 1	0 ± 0	0,10
BORG P.	0 ± 1	0 ± 1	0,75
Variáveis Pico			
PAS, mmHg	147 ± 15	159 ± 25	0,17
FC, bpm	104 ± 17	106 ± 13	0,72
SpO ₂ ,	87 ± 9	91 ± 4	0,21
BORG D.	3 ± 2	2 ± 1	0,04*
BORG P.	4 ± 3	1 ± 1	0,01*
Distância Percorrida			
D.P. prevista (m)	557,17± 38,48	571,58± 41,42	0.38
D.P. alcançada (m)	362,12± 123,14	419,04± 77,66	0.18
% Previsto	64,58± 20,03	73,45± 13,54	0.21
D.P.A. DPOC 1 e 2/D.P.A. OLDOSA 3 e 4	320 ± 137	448 ± 33,05	0.18
D.P.A. DPOC 3 e 4/D.P.A. OLDOSA 1 e 2	394 ± 114	409 ± 87	0.76

PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; BORG D.: Escala de Borgdispnéia; BORG P.: Escala de Borg para desconforto nas pernas; D.P.: Distância percorrida.; D.P.A.: distância percorrida alcançada. * diferença entre os grupos (teste de T não pareado)

Fortes correlações foram observadas entre os índices de VFC durante o teste de caminhada com a dessaturação noturna destes pacientes. Observamos que quanto maior o tempo em que estes pacientes apresentaram dessaturação

abaixo de 90%, maior foi à modulação parassimpática durante a caminhada, representada pelos índices RMSSD e SD1 ($R=0,80$, $P<0.05$).

4. DISCUSSÃO

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo transversal que comparou as respostas autonômicas frente à MPA, a mASR e na caminhada, bem como o desempenho ao exercício submáximo entre pacientes com DPOC+SAOS *versus* DPOC puros. Os principais achados desse estudo mostraram que os indivíduos do grupo OLDOSA apresentavam menor gravidade na doença pulmonar e menor tempo de hipoxemia noturna quando comparados ao grupo DPOC. Além disso, a modulação autonômica durante a MPA apresentou prejuízos para ambos os grupos, contudo, a gravidade da DPOC parece acarretar uma maior modulação parassimpática para o grupo DPOC puro e a associação da SAOS uma maior atividade simpática para o grupo OLDOSA. Durante o teste de caminhada, os grupos apresentaram prejuízos de desempenho semelhantes apesar da maior gravidade do grupo DPOC, e o tempo de dessaturação abaixo de 90% foi associado com marcada modulação parassimpática durante o exercício submáximo.

4.1. Efeitos da DPOC e da coexistência de SAOS na DPOC no controle autônomo de repouso

Neste estudo, o grupo DPOC apresentou maior modulação parassimpática durante a MPA quando comparado ao grupo OLDOSA. Em contraste aos achados desse estudo, alguns autores têm relatado reduzida atividade tanto simpática como parassimpática para os indivíduos com DPOC⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Em contrapartida, Volterrani⁽¹⁵⁾ relataram aumento do tônus parassimpático para essa população, o que corrobora com os resultados obtidos nesse estudo, onde foram encontrados maiores valores de HF normalizado tanto em repouso supino quanto após a mudança postural para posição ortostática. Stein⁽¹⁶⁾ relacionaram as alterações na modulação parassimpática dos indivíduos com DPOC à gravidade da doença, o que também parece acontecer no presente estudo, onde essa alteração autonômica se apresenta no grupo com maior gravidade da doença pulmonar.

Os portadores da coexistência OLDOSA por sua vez apresentaram maior modulação simpática durante a MPA quando comparado ao grupo DPOC⁽¹⁷⁾. Taranto-Montemurro⁽⁶⁾, observaram também aumento da modulação simpática, porém em pacientes com insuficiência cardíaca+SAOS durante o sono. Não é de nosso conhecimento nenhum outro estudo que tenha avaliado a coexistência da DPOC+SAOS frente às mudanças posturais, portanto, nosso estudo se reveste de relevância. Embora marcada modulação simpática tenha sido observada tanto na postura supino como na ortostática para o grupo misto, nenhum dos grupos apresentou ajustes posturais satisfatórios (efeito posição: $P > 0.05$),

demonstrando que ocorre perda dos ajustes posturais com a presença da SAOS, mesmo com a gravidade da DPOC ser menor para este grupo. Achados prévios mostram que neuropatia precoce tanto em pacientes com DPOC como na SAOS são comuns e que estão intimamente relacionados com a gravidade das doenças⁽¹⁸⁾. Na DPOC particularmente, achados prévios mostram que a hipoxemia contribui para os prejuízos autônomos⁽¹⁹⁾. Em nosso estudo, o grupo DPOC apresentou tempo de dessaturação muito superior durante o sono, e que, portanto tal achado justifica a perda das respostas nos ajustes posturais para este grupo.

4.2 Efeitos da DPOC e da coexistência de SAOS na DPOC durante a m-ASR e durante a caminhada de 6 minutos

No presente estudo somente a m-ASR e o TC6 produziram respostas autonômicas nos subgrupos, porém sem diferenças significativas entre os grupos. Observamos que em ambos os grupos, a M-ASR aumentou a variabilidade total, observados pelos índices SDNN e TINN ($P < 0.05$). Achados prévios de nosso grupo observaram maiores respostas frente a m-ASR em pacientes com DPOC e que as respostas alteradas também foram associadas com maior severidade da DPOC e pior capacidade de difusão⁽²⁰⁾. Da mesma forma, em pacientes com SAOS, um estudo mostrou que o componente da arritmia sinusal respiratória que é mediado pelo feedback vagal pulmonar permaneceu intacto neste subgrupo, ou seja, houve resposta frente a m-ASR para este subgrupo⁽²¹⁾. Nossos achados mostraram que tanto no subgrupo

DPOC, como no grupo DPOC+SAOS, ambos mostraram aumento da VFC total, contudo, os índices representativos da modulação parassimpática não se alteraram frente a manobra, sugerindo possíveis desajustes da coexistência das doenças e da severidade da DPOC frente a manobra.

Apesar disso, quando comparados os grupos o desempenho durante o teste de caminhada apresentou-se prejudicado em ambos de forma similar, apesar da maior gravidade da grupo DPOC o que nos leva a sugerir que tanto a coexistência da SAOS na DPOC, como a DPOC grave isolada traria prejuízos funcionais. Neste contexto, sabe-se que a gravidade da DPOC esta intimamente associada a prejuízos na capacidade funcional, assim como a severidade da SAOS⁽²²⁾. No presente estudo, somente os índices SDNN e SD2 (ambos representativos da VFC total), foram sensíveis para expressar a redução da VFC durante o exercício. Já para os demais índices, não observamos diferenças frente a caminhada. O exercício é um importante estímulo para aumentar a modulação simpática e reduzir a parassimpática, reduzindo assim a VFC⁽²³⁾. Em pacientes com DPOC, por outro lado, o treinamento físico pode tanto melhorar a capacidade de exercício, a independência para as atividades de vida diária, bem como melhorar o controle autônomo cardíaco⁽²⁴⁾. Além disso, particularmente em pacientes com SAOS, a hiperatividade simpática contribui para prejuízos nas respostas autonômicas durante o exercício⁽²⁵⁾. Contudo, não encontramos estudos que comparassem a coexistência da DPOC+SAOS. Acreditamos, portanto, que tanto a hiperatividade parassimpática (presente na DPOC) como na simpática (presente na SAOS), contribuam para os prejuízos

nos ajustes autônomos durante o exercício. Estes aspectos são fundamentados fisiologicamente porque a integridade da modulação parassimpática é fundamental para os ajustes rápidos da FC (que ocorrem particularmente nos primeiros 30s do exercício, assim como na recuperação do primeiro minuto) para permitir que haja maior fluxo sanguíneo pulmonar nesta fase inicial de exercício (fase cardiodinâmica). Paralelamente, o aumento da modulação simpática durante a continuação do exercício se faz necessária para permitir que haja manutenção do trabalho cardíaco frente as demandas impostas pelo exercício.

Portanto, a carência de respostas frente os índices basais bem como durante importantes testes autônomos aplicados no presente estudo podem indicar maior prejuízo funcional. Tanto a severidade como a coexistência das doenças produzem impacto negativo no controle autônomo. Tais aspectos são importantes pois podem direcionar para importantes estratégias reabilitadoras não farmacologias nestes pacientes com o objetivo de resgatar a integridade do controle autônomo ou mesmo minimizar o seu impacto, uma vez que tais índices de controle autônomo tem importância clínica e prognostica nas duas doenças⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

Outro aspecto interessante no presente estudo foram as fortes correlações encontradas entre o tempo em que os pacientes apresentaram saturação menor que 90% com os índices de VFC (RMSSD e SD1, $R=0.80$, $P<0,05$), ambos representativos da modulação parassimpática apresentados durante o teste de caminhada de seis minutos. Neste sentido, nossos dados reforçam que a

presença de maior hipoxemia noturna presente em ambos os grupos esta intimamente relacionada a maior modulação parassimpática durante a caminhada. Durante o exercício, em sujeitos normais é esperado que a modulação parassimpática esteja diminuída. Sabe-se que a hiperatividade simpática cardíaca esta relacionada a hiperatividade vagal da via aérea em pacientes com DPOC⁽¹⁵⁾. Portanto, acreditamos que a marcada dessaturação que ocorreu nos pacientes DPOC de nosso estudo fortemente foi relacionada a maior modulação parassimpática durante o exercício. Estes achados, para o nosso conhecimento, podem indicar o uso de oxigenoterapia noturna, com o objetivo de minimizar os desajustes deletérios do controle autônomo nestes pacientes⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾.

4.3 Limitações do estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações. Em relação aos pacientes envolvidos no estudo, seria importante grupos com maior número de indivíduos, o que não tornou-se possível devido aos rígidos critérios de exclusão, à dificuldade em encontrar a coexistência das doenças. Portanto, ensaios clínicos com um maior número de indivíduos são necessários em estudos futuros para confirmar os achados do presente estudo.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados desse estudo sugerem que pacientes que apresentam a coexistência DPOC+SAOS apresentam marcada hiperatividade simpática e que a presença da SAOS em portadores de DPOC leva à um grande prejuízo funcional independentemente da gravidade da doença pulmonar, ou seja, a coexistência levaria a maiores prejuízos cardiovasculares, autônomos e funcionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. ANDREAS, S. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. **Chest**, v.: 128, n.: 5, p.: 3618-24, 2005.
3. PARK, J.G.;RAMAR, K.;OLSON, E.J. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. **Mayo Clin. Proc.**, v.: 86, n.: 6, p.: 549-54, 2011.
4. MCNICHOLAS, W.T.;BONSIGNORE, M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. **Eur. Respir. J.**,v.: 29, n.: 1, p.: 156-78, 2006.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **J. Bras.Pneumol.**, v.: 30, n.: 5, p.: 1-52, 2004.
6. TARANTO-MONTEMURRO, L. et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. **COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.**, v.: 2555, p.: 1-6, 2016.
7. IOACHIMESCU, O.C.;TEODORESCU, M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. **Respirology**, v.: 18, p.: 421-31, 2013.
8. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Glob. Initiat. Chronic Obstr. Lung. Dis.**, v.: 117, 2015.
9. PEREIRA, C. Testes de função pulmonar. **Proj. Diretrizes Assoc. Médica Bras. e Cons. Fed. Med.**, p.: 1-12, 2001.
10. ERMAN,M.K. et al. Validation of the ApneaLink??? for the screening of sleep apnea: A novel and simple single-channel recording device. **J. Clin. Sleep Med.**, v.: 3, n.: 4, p.: 387-92, 2007.
11. CRAPO, R.O. et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test.

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.: 166, n.: 1, p.: 111-7, 2002.
12. VANDERLEI, L.C.M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, v.: 24, n.: 2, p.: 205-17, 2009.
 13. BÉDARD, M.E. et al. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications. **COPD**, v.: 7, n.: 6, p.: 391-7, 2010.
 14. PANTONI, C.B.F. et al. Estudo Da Modulação Autonômica Da Frequência Cardíaca Em Repouso De Pacientes Idosos Com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Rev. bras. fisioter.**, v.: 11, n.: 1, p.: 35-41, 2007.
 15. VOLTERRANI, M. et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v.: 106, n.: 5, p.: 1432-7, 1994.
 16. STEIN, P.K. et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in P1-antitrypsin deficiency. **Chest**, v.: 113, n.: 2, p.: 327-33, 1998.
 17. CHHABRA, S.K.; DE S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. **Respir. Med.**, v.: 99, n.: 1, p.: 126-33, 2005.
 18. RESTA, O. Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. **Monaldi Arch. Chest. Dis.**, v.: 53, n.: 1, p.: 23-9, 1998.
 19. STEWART, A.G.; WATERHOUSE, J.C.; HOWARD, P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. **Eur. Respir. J.**, v.: 4, n.: 10, p.: 1207-14, 1991.
 20. MAZZUCO, A. et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. **Int. J. COPD**, v.: 10, n.: 1, p.: 1651-61, 2015.
 21. JO, J.A. et al. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea

- syndrome during wakefulness and sleep. **Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.**, v.: 288, n.: 3, p.: H1103-12, 2005.
22. CHOLIDOU, K.G. et al. Heart rate recovery post 6-minute walking test in obstructive sleep apnea: Cycle ergometry versus 6-minute walking test in OSA patients. **Clin. Res. Cardiol.**, v.: 103, n.: 10, p.: 805-15, 2014.
 23. ROQUE, A.L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. **Int. Arch. Med.**, v.: 7, p.: 43, 2014.
 24. BORGHI-SILVA, A. et al. Potential effect of 6 versus 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur. J. Phys. Rehabil. Med.**, v.: 51, n.: 2, p.: 211-21, 2015.
 25. CEPEDA, F.X. et al. Obstructive sleep apnea impairs postexercise sympathovagal balance in patients with metabolic syndrome. **Sleep J. Sleep Sleep Disord. Res.**, v.: 38, n.: 7, p.: 1059-66, 2015.
 26. CAMILLO, C.A. et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. **Respir. Med.**, v.: 105, n.: 7, p.: 1054-62, 2011.
 27. BORGHI-SILVA, A. et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Respir. Med.**, v.: 102, n.: 8, p.: 1117-23, 2008.
 28. DD, S. et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. **Chest**, v.: 131, n.: 1, p.: 153-63, 2007.
 29. GONG, X. et al. Correlation analysis between polysomnography diagnostic indices and heart rate variability parameters among patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. **PLoS One**, v.: 11, n.: 6, p.: 1-13, 2016.
 30. AESCHBACHER, S. et al. Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population. **Am. J. Cardiol.** 2016.

31. LEWIS, M.J.;ANNANDALE, J.;LEWIS, K.E. Influence of long-term oxygen therapy on heart rate and QT time-series in hypoxic patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Clin. Physiol. Funct. Imaging**, v.: 29, n.: 6, p.: 431-9, 2009.