



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

MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE HOMENS SAUDÁVEIS E DE PACIENTES COM DISFUNÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

ESTUDO I: “Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória”.

ESTUDO II: “Efeitos da aplicação aguda da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre o controle autonômico da frequência cardíaca de homens saudáveis e de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica”.

Aluno: Michel Silva Reis

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

São Carlos – SP

2007

Michel Silva Reis

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
DE HOMENS SAUDÁVEIS E PACIENTES COM
DISFUNÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS**

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

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de avaliação e intervenção em fisioterapia.

São Carlos - SP

2007

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

R375ma

Reis, Michel Silva.

Modulação autonômica da frequência cardíaca de homens saudáveis e pacientes com disfunções cardiorrespiratórias crônicas / Michel Silva Reis. -- São Carlos : UFSCar, 2007.
97 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2007.

1. Fisiologia do exercício físico – frequência cardíaca. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica). 4. ICC (Insuficiência Cardíaca Crônica). 5. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) I. Título.

CDD: 612.04 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado DE Michel Silva Reis, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, EM 26 DE FEVEREIRO DE 2007.

BANCA EXAMINADORA:


Audrey Borghi Silva
UFSCar


Ester da Silva
UNIMEP


Valéria Amorim Pires Di Lorenzo
UFSCar

Investigação conduzida no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF) do Departamento de Fisioterapia, da Universidade Federal de São Carlos, com apoio financeiro do CNPq.

DEDICATÓRIAS

Aos meus amados pais...

Leninha e Zetti, que além de me presentear com o dom da vida, propiciaram meios para que eu pudesse ter uma boa educação e cultura, me ensinaram e foram exemplos dos princípios morais mais belos: dignidade, caridade, honestidade, sabedoria, justiça... e foram e sempre serão os alicerces sólidos da eterna construção da minha vida. Agradeço e dedico a conclusão desta etapa a vocês que a seu modo compartilharam cada fase deste trabalho comigo.

Aos meus queridos avós,

Nenzinho e Jandira e Pedro e Conceição, que se doaram incondicionalmente para a minha criação, ensinaram o conforto e a importância da fé em Deus, e sempre foram o ponto central dos saudáveis e tão saudosos encontros familiares. Obrigado pelo imenso amor e por estarem tão intensamente presentes e vivos no meu coração.

A minha irmã Michele,

Que com toda sua doçura, além de partilhar comigo todos os ensinamentos dos nossos pais, é fonte de pura sabedoria, carinho e alegria. A você que, independente da nossa distância física, é minha amiga mais fiel, escudeira, conselheira, cúmplice e incentivadora maior, agradeço e compartilho esta conquista.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Meu Deus e ao Mestre Jesus,

meus companheiros fiéis de todos os momentos, e que tem me dado inspiração e sabedoria para tentar construir a minha vida na caridade e na harmonia. Agradeço por toda paz que sinto quando clamo por Ti e pela ação do plano espiritual.

À Profa. Dra. Audrey Borghi Silva,

como minha orientadora...agradeço pela confiança incondicional, por incentivar meu constante crescimento, por sempre me propiciar novos desafios, por estar ao meu lado nas batalhas cotidianas e sempre mostrar a luz e por todo o conhecimento compartilhado.

como minha amiga...agradeço pelas palavras e gestos de carinho, atenção, cuidado maternal e pelos momentos de muita alegria e gargalhadas juntos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Ester da Silva,

minha prezada amiga e orientadora de apoio técnico. Agradeço pela oportunidade e imensa confiança durante o período que estive a frente das atividades do laboratório de pesquisa em fisioterapia cardiovascular da UNIMEP. Sou grato pela imensa bagagem de conhecimento que adquiri neste período e pelos agradáveis momentos que passamos em Piracicaba. Ainda, agradeço por ter permitido a utilização do sistema de captação da FC e pelas contribuições durante a qualificação.

À Profa. Dra. Aparecida Maria Catai,

agradeço pela sua amizade, por ter me dado à primeira oportunidade e ter me acolhido tão gentilmente no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular e no Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico. Agradeço ainda pelo conhecimento compartilhado e por favorecer os meios para que este trabalho fosse realizado.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos estimados voluntários, que apesar das suas limitações, sempre estiveram alegremente presentes nos procedimentos experimentais, agradeço não só por permitir o desenvolvimento deste e de outros estudos, mas por terem despertado em nós bons sentimentos que favoreceram o crescimento profissional e espiritual.

Aos meus tios e primos que muito contribuíram para o meu crescimento, que estão sempre em uma torcida positiva para o meu sucesso e principalmente permitiram que eu usufruísse de suas companhias e sabedorias. Muito obrigado por acreditarem em mim e por olhar-me sempre com bons sentimentos.

Ao Prof. Dr. Mário Augusto Paschoal, Prof. Dr. José Alberto Neder, Profa. Dra. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Profa. Dra. Cristiane Pulz. Agradeço por terem gentilmente me recebido no exame de qualificação e por todas as contribuições feitas para o aprimoramento deste trabalho.

Ao amigo e Prof. Dr. Luis Eduardo Barreto Martins, agradeço pelo carinho, pelos ensinamentos passados e por poder usufruir da sua admirável sabedoria.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da UFSCar, em especial: a Profa. Dra. Tânia de Fátima Salvini e Prof. Dr. Jorge Oishi, pelo conhecimento compartilhado, por todas as dicas e pelo apoio. E a Paulinha, Osmara e Heitor agradeço pelas informações a respeito das formalidades do programa e dos órgãos de fomento.

Ao Prof. Dr. Carlos Fischer de Toledo e a cardiologista Isabela Arruda Verzola Aniceto que não mediram esforços para a realização deste trabalho e estiveram à frente das avaliações clínicas. Agradeço por toda disponibilidade e atenção dada a mim e aos voluntários. Obrigado!!!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos cardiologistas e pneumologistas da cidade de São Carlos em especial: aos médicos Sr. Valdir Santoro, Sr. João Paulo Marrara, Sr. Roberto Verzola, Sr. Aldo Ruggiero, obrigado por confiar no nosso projeto inicial e por nos ter encaminhado os pacientes.

À Profa. Dra. Luciana Maria Malosá, Profa. Ms. Fernanda Negrini e Prof. Ms. Carlos da Universidade de Araraquara, que gentilmente emprestaram alguns equipamentos para que a pesquisa fosse realizada. Muito obrigado!!!

Aos meus amigos Ana Paula de Deus e Rodrigo Polaquini Simões que estiveram presente e me ajudaram em grande parte dos procedimentos experimentais. Agradeço pelo carinho e companheirismo.

Aos meus amigos de longa data do NUPEF e do antigo Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular da UFSCar, Mali Higa, Anielle Takahashi, Daniel Sakabe, Natália Caipy, Luciana Novais, Valéria Ferreira, Karla Phiton, Ruth Melo, Robison Quitério, Vera Marães, Pozzi, Michele Santos, Lucien de Oliveira, Elisângela Moraes, Lucas Rodrigues, Rogério,.....bem como aos amigos e colegas mais recentes do NUPEF e da Unidade Saúde-Escola, Renata Mendes, Camila Pantoni, Patrícia Porto, Victor Ribeiro, Poliana Leite, Marina Durand, Gabi Bombarda, Raquel Rego, Marli Gardim, Ana Cristina Cardoso, Edgar Fugi, Marcelo Furlan, Ester de Araújo, Viviane, Larissa, Vinícios Beldi, Heloisa, Fernanda, Náatalia, Rafael. Muito obrigado pela agradável convivência, pela paciência, pelas trocas de conhecimento, pela disposição em ajudar, pela solidariedade, por partilharem comigo momentos de angústia e de alegria, e por sempre estarem por perto, não medindo esforços para estenderem a mão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus queridos amigos de Piracicaba, Nane Pessotti, Robertinha Zuttin, Bruno Rafael Rossi, Marla, João Durigan, Carol Sacilotto, Fabi Forti, Fer Sirol, Renatinho Ferretti, Ricardo Angeli, Márcio, Ana Cristina, Vivi Minamoto, Ricardo Ferrari, Karina Cancelliero, Gabriel, Zaia, Natália Cardoso. Muito obrigado pela acolhida, pelos vários momentos agradáveis que vivenciamos juntos e por me agradecerem com demonstrações de amizade e carinho.

Aos meus grandes amigos de Minas: Bruno Germiniani, Isis Mara, Marco Antônio, Polianna Vilela, Nara, Denize, Paulo, Alianda, Thátia, Rosana, Cadu. A vocês - extensão da minha família - agradeço por todo incentivo e pela torcida positiva.

Aos meus amigos de São Carlos, Camila Vilhalva, Natália Rodrigues, Flávia Cecatto, Cláudio Ricardo de Oliveira, Serginho, Caio Carraro, Paulão. Agradeço pela agradável convivência.

À Bia, Daniel Lobato, Dório, Wolber, Rodrigo, Nadiesca, Paula Camargo, Paulinha, Fabinho, Thiago Russo, Charles, Karina Gramani, Catarina e demais companheiros do programa de pós-graduação em Fisioterapia da UFSCar. Valeu pelos conhecimentos compartilhados, pela amizade incondicional e por momentos de descontração.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

Muito Obrigado!!!

**O que pode o sentimento
não pode o saber
nem o mais claro proceder
nem o mais amplo pensamento.**

(...)

**Só o amor com sua ciência
nos torna tão inocentes.**

(Violeta Parra, 1976)

RESUMO

As modificações do balanço simpato-vagal da frequência cardíaca (FC) provocadas com o curso da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e da insuficiência cardíaca crônica (ICC), bem como, as que ocorrem em função dos ajustes hemodinâmicos induzidos pela aplicação da ventilação não invasiva são bastante contraditórias. Neste contexto, propusemos o desenvolvimento de dois estudos que poderiam contribuir com novas informações. O primeiro intitulado por “Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica em repouso e durante a manobra de acentuação arritmia sinusal respiratória” teve por objetivos avaliar o controle autonômico da FC de pacientes com DPOC ou ICC em repouso e durante uma manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR), bem como, relacionar a atividade autonômica da FC com a gravidade das patologias. Vinte e sete voluntários do sexo masculino foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69 ± 9 anos; 7 com ICC (GI) e 62 ± 8 anos; e 10 saudáveis (GC) com 64 ± 5 anos. Em repouso, o sinal eletrocardiográfico foi obtido em três situações: 1) 15 min na posição supina; 2) 4 min durante M-ASR na posição supina; e 3) 15 min na posição sentada. Os dados foram analisados no domínio do tempo (índices RMSSD e SDNN) e da frequência, pela densidade espectral total (DET), bandas de baixa (BF) e alta frequências (AF) - absolutas (ab) e normalizadas (un), e a razão BF/AF. Durante M-ASR foram calculadas a razão expiração/inspiração (E/I) e a diferença inspiração/expiração ($\Delta I E$). Os principais resultados em logaritmos decimais (média \pm desvio-padrão) mostraram que os pacientes com ICC e DPOC apresentaram menor razão E/I ($0,03\pm 0,01$ vs $0,09\pm 0,04$ e $0,04\pm 0,02$ vs $0,09\pm 0,04$) e $\Delta I E$ ($0,67\pm 0,13$ vs $1,09\pm 0,13$ e $0,81\pm 0,20$ vs $1,09\pm 0,13$), respectivamente, comparados ao GC durante a M-ASR. Correlações fortes foram observadas entre volume expiratório forçado no primeiro segundo com o RMSSD ($r=-0,73$) e com a BF absoluta ($r=-0,71$) nos pacientes com DPOC; e entre fração de ejeção e o RMSSD ($r=0,83$) nos pacientes com ICC. Em conclusão, os resultados sugerem que tanto a DPOC como a ICC levam a redução da atividade parassimpática e que a gravidade de ambas está relacionada com o controle autonômico da FC. O segundo estudo com o título: “Efeitos da aplicação aguda da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre o controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica”, objetivou avaliar o efeito agudo da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) e o comportamento de variáveis respiratórias de pacientes com DPOC ou ICC. 28 homens foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69 ± 9 anos; 8 com ICC (GI) e 62 ± 8 anos; e 10 saudáveis (GC) com 64 ± 5 anos. O sinal eletrocardiográfico foi obtido por 10 min na posição sentada com respiração espontânea (RE) e randomicamente nas condições: CPAP sham, CPAP 5 e CPAP 10 cmH₂O. Adicionalmente, foram obtidos os valores da frequência respiratória, o volume de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e a saturação periférica de oxigênio. A FC e sua variabilidade foram analisadas no domínio do tempo e da frequência, conforme descrito anteriormente. Os principais resultados mostraram que o ETCO₂ reduziu em todos os grupos durante a aplicação da CPAP. O GD apresentou menores valores do RMSSD durante a CPAP sham (1,06), 5 (1,08) e 10 (1,01) em comparação a RE (1,22), bem como, aumento da BFun (1,60 vs 1,82) e redução da AFab (1,90 vs 1,55) da RE para a CPAP 10. No GI, o SDNN e a DET aumentaram da condição de RE (1,31 e 2,62) para CPAP 5 (1,44 e 2,87) e 10 (1,48 e 2,97), respectivamente. Os resultados

sugerem que a CPAP melhorou a ventilação alveolar e provocou atenuação da atividade simpática sobre a FC de pacientes com ICC, bem como redução do tônus vagal de pacientes com DPOC.

Palavras-chaves: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica, controle autonômico da frequência cardíaca, arritmia sinusal respiratória, repouso, pressão positiva contínua nas vias aéreas.

ABSTRACT

The changes on the heart rate sympathetic-vagal balance caused to chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure, as well as, the hemodynamics change induced by the non-invasive ventilation were unclear. In this context, we proposed to develop two studies. The first study was titled by "The heart rate autonomic control in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure patients on the rest and during the respiratory sinus arrhythmia maneuver". The purpose of this study was to evaluate the heart rate (HR) autonomic modulation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients as well as chronic heart failure (CHF) patients on the rest as well as during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA); and to correlation the HR autonomic modulation and seriousness levels of both pathologies. Twenty-seven male volunteers were subdivided in three groups: ten presented COPD (69±9 years); seven presented CHF (62±8 years) and; ten were healthy with 64±5 year-old (control). When resting, the three groups' electrocardiography signal was obtained in three conditions: 1) lying position for 15 min; 2) lying position during the M-RSA for 4 min; and 3) sitting position for 15 min. The data was analyzed by the time (RMSSD and SDNN indexes) and the frequency domain, in total power, low frequency, high frequency – absolute (ab) and normalized (nu) units – and LF/HF ratio. Regarding the M-RSA indexes, the expiratory/inspiratory ratio (E/I) and the inspiratory/expiratory difference ($\Delta I/E$) were calculated. The main results showed that the CHF and the COPD patients presented lower E/I ratio values (0,03±0,01 vs 0,09±0,04 e 0,04±0,02 vs 0,09±0,04) and $\Delta I/E$ values (0,67±0,13 vs 1,09±0,13 e 0,81±0,20 vs 1,09±0,13), when compared to control group. Strong correlations were observed between the forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and the RMSSD ($r=-0,73$) and between the FEV₁ and the BF absolute ($r=-0,71$) in the COPD patients. At same, strong correlations were observed between the ejecting fraction and the RMSSD ($r=0,83$) in CHF patients. Concluding, the results of this study suggest that both, the COPD and the CHF patients, presented parasympathetic activity reduction and there is a relation between the seriousness levels of both pathologies and the HR autonomic activity. The second study was titled to "The acute effects of the continuous positive airway pressure (CPAP) in the heart rate autonomic control of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure patients". The purpose of this study was to evaluate the acute continuous positive pressure airway over the heart rate (HR) autonomic control and the respiratory variables behavior in COPD as well as CHF patients. Twenty-eight male volunteers were sub-divided in three groups: ten presented COPD (69±9 years); eight presented CHF (62±8 years) and; ten were healthy with 64±5 year-old (control). The electrocardiography signal was obtained for 10 min in the sitting position with spontaneous breath (SB) and following randomly conditions: CPAP Sham, CPAP 5, and CPAP 10 cmH₂O. Additionally, the breath rate, the end-tidal of carbon dioxide, and the peripheral oxygen saturation were obtained. The HR and it variability data were analyzed by the time and the frequency domain, in according with previous describe. The main results showed that the ETCO₂ reduced in all groups during the CPAP application. COPD group were significantly lower values of the RMSSD index in the Sham (1.06), CPAP 5 (1.08), and CPAP 10 (1,01) than SB (1,22). In addition, they presented increased in the LFnu (1.60 vs 1.82) and decreased in the HFab (1.90 vs 1.55) from the SB to CPAP 10. The CHF group RMSSD index and TP increased to SB (1.31 and 2.62) to CPAP 5 (1.44 and 2.87) and the CPAP 10 (1.48 and 2.97), respectively. Concluding, the CPAP caused

modification in the HR autonomic control and improvement in the alveolar ventilation of COPD, CHF patients and healthy individuals.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, heart rate variability, respiratory sinus arrhythmia, rest, non-invasive ventilation, continuous positive airway pressure.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF: alta frequência

AFab: alta frequência em unidades absolutas

AFun: alta frequência em unidades absolutas

ASR: arritmia sinusal respiratória

ATS: *American Thoracic Society*

BiPAP: dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas

BF: baixa frequência

BFab: baixa frequência em unidades absolutas

BFun: baixa frequência em unidades normalizadas

BF/AF: razão entre baixa frequência e alta frequência

bpm: batimentos por minuto

BTPS: *Body Temperature Pressure Standard*

CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

CVF: capacidade vital forçada

CVL: capacidade vital lenta

DET: densidade espectral total

DF: domínio da frequência

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DT: domínio do tempo

DII: derivação eletrocardiográfica bipolar referente à diferença de potencial entre os eletrodos posicionados no braço direito (negativo) e na perna esquerda (positivo)

ECG: eletrocardiograma

ETCO₂: produção de dióxido de carbono ao final da expiração

FC: frequência cardíaca

FE: fração de ejeção

FR: frequência respiratória

GC: grupo controle

GD: grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

GI: grupo de pacientes com insuficiência cardíaca crônica

ICC: insuficiência cardíaca crônica

IMC: índice de massa corporal

ipm: incursões por minuto

iR-R: intervalos entre as ondas R do eletrocardiograma

kg: quilograma

Log: logaritmos decimais

m: metros

MBF: muito baixa frequência

MC5: derivação eletrocardiográfica bipolar referente à diferença de potencial entre os eletrodos posicionados no ápice do manúbrio esternal (negativo) e no quinto espaço intercostal na direção da linha axilar anterior esquerda (correspondente a V5) (positivo).

min: minuto

mL: mililitros

ms: milissegundos

MRC: escala para dispnéia desenvolvida pelo conselho britânico de pesquisas médicas modificada

NYHA: *New York Heart Association*

Razão E/I: média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores dos intervalos R-R da fase inspiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

PAS: pressão arterial de sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

RE: respiração espontânea

RMSSD: correspondente a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes dividido pelo número de intervalos R-R menos um

s: segundo

SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos R-R

SpO₂: saturação periférica de O₂

rpm: rotações por minuto

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VNI: ventilação não invasiva

VO₂pico: consumo de oxigênio no pico do exercício

V2: derivação eletrocardiográfica unipolar no 4° espaço intercostal ao lado esquerdo do esterno

Δ IE: diferença entre a média dos maiores valores de frequência cardíaca obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de frequência cardíaca durante a fase expiratória da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

W: Watts

WHO: *World Healthy Organization*

SUMÁRIO

ABREVIações E SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

CONTEXTUALIZAÇÃO..... 18

ESTUDO I: “Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica em repouso e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória”..... 22

Resumo..... 23

Introdução..... 24

Material e Métodos..... 26

Resultados..... 34

Discussão..... 42

ESTUDO II: “Efeitos da aplicação aguda da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre o controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica”..... 49

Resumo..... 50

Introdução..... 51

Material e Métodos..... 52

Resultados..... 58

Discussão..... 63

CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 68

DESDOBRAMENTOS FUTUROS..... 70

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 73

APÊNDICES..... 80

Apêndice A: abstract do Estudo I..... 81

Apêndice B: abstract do Estudo II..... 83

Apêndice C: abstract do artigo “Effect of bi-level positive airway pressure on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients”..... 85

Apêndice D: abstract do artigo “Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica”..... 87

ANEXOS..... 89

Anexo A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa..... 90

Anexo B: Carta de submissão do Estudo I..... 92

Anexo C: Carta de submissão do artigo apresentado como apêndice C.. 94

Anexo D: Carta de aceite do artigo apresentado como apêndice D..... 96

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Os sistemas respiratório e cardiovascular trabalham em interdependência, por meio de mecanismos eficientes de controle e retroalimentação, para garantir trocas gasosas satisfatórias e a oxigenação dos tecidos periféricos. A adequada relação ventilação/perfusão, está na dependência da integração das informações geradas a partir de quimioceptores centrais e periféricos, de baroceptores e dos mecanoreceptores, aos centros de controle respiratório e cardiovascular. Neste sentido, os ajustes precisos no volume corrente, na frequência respiratória, na circulação pulmonar, bem como, no retorno venoso, na frequência cardíaca (FC) e no débito cardíaco, são necessário para satisfazer as diferentes demandas metabólicas¹.

No entanto, em algumas patologias cardiorrespiratórias estes mecanismos fisiológicos podem estar prejudicados. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e na insuficiência cardíaca crônica (ICC), com etiologias, evolução e características peculiares, mecanismos compensatórios de ordem genética, bioquímica e/ou estrutural determinam uma série de ajustes, que *a priori*, mantêm as funções orgânicas. No entanto, em longo prazo, a somatória destes mecanismos pode favorecer a evolução da doença.

Os pacientes com DPOC, apresentam expressiva limitação ao fluxo aéreo, redução do recuo elástico pulmonar e aprisionamento aéreo². Adicionalmente, hipoxemia e hipercapnia determinam modificações significativas do padrão ventilatório e da vasoconstrição pulmonar para minimizar o prejuízo nas trocas gasosas³. Além disso, em consequência do aprisionamento aéreo, ou mesmo das alterações das trocas gasosas, o tônus vagal nas vias aéreas pode estar aumentado.

Por outro lado, em pacientes com ICC, a limitação funcional do coração compromete o transporte de nutrientes e a remoção de subprodutos do metabolismo dos sistemas orgânicos. De forma compensatória, respostas cardiorrespiratórias são desencadeadas para manutenção do débito cardíaco e da oxigenação. Assim, por intermédio da hiperatividade simpática e menor ação vagal, ocorrem aumento da FC, vasoconstricção de capilares e veias com redistribuição do fluxo⁴. Adicionalmente, em alguns casos, em decorrência da expansibilidade pulmonar restritiva por processos infiltrativos pulmonares, a ventilação está modificada por elevada concentração sanguínea de dióxido de carbono (CO₂)⁵.

Neste sentido, os mecanismos regulatórios da hipóxia ou hipercapnia podem determinar oscilações cíclicas de um padrão ventilatório periódico. Em pacientes com DPOC⁶ ou ICC^{7,8}, sucessivos períodos de hiperpnéia seguidos por hipopnéia e, eventualmente, apnéia, tem sido observado em vigília ou durante sono. Em adição, o comando central provoca uma maior ativação do sistema nervoso autonômico simpático, que podem tornar os pacientes mais propensos as morbi-mortalidades cardíacas.

Alternativamente, a ventilação não invasiva (VNI) tem sido prescrita por favorecer as trocas gasosas sem sobrecarga aos músculos respiratórios, e propiciar importantes ajustes hemodinâmicos. Em pacientes com DPOC, a pressão positiva expiratória impede o colapamento precoce dos alvéolos e favorece o recrutamento alveolar, reduzindo o *shunt* e a dispnéia^{9,10}. Já na ICC, estudos têm mostrado que a pressão positiva nas vias aéreas é capaz de favorecer o trabalho cardíaco - o aumento da pressão intratorácica gera redução da pós-carga do ventrículo esquerdo e redução da pressão transmural^{11,12}. As evidências atuais disponíveis^{6,13}, também sugerem que a aplicação da VNI, quer em vigília ou durante o sono, tem resultado na melhora da respiração periódica, e conseqüentemente da oxigenação e remoção do CO₂ de pacientes com DPOC ou ICC.

De fato, condicionados a interação cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis ou acometidos por patologias, os complexos mecanismos de controle e retroalimentação centrais e periféricos visam a homeostasia, quer em repouso ou frente a condições especiais. Contudo, a atividade autonômica tem sido a via de resposta rápida e comum a diversos estímulos¹⁴. Embora haja consenso da função do sistema nervoso autonômico de pacientes com ICC em repouso, a literatura tem se mostrado bastante contraditória em relação ao balanço simpato-vagal de pacientes com DPOC em repouso e de ambas as patologias durante a aplicação da VNI. Diante dessas considerações, a proposição central deste trabalho foi avaliar a modulação autonômica de pacientes com DPOC ou ICC em repouso e durante a aplicação da VNI, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

A VFC, caracterizada pelas flutuações periódicas dos intervalos R-R (iR-R) do sinal eletrocardiográfico nas sístoles consecutivas, reflete a ação dos componentes parassimpático e simpático atuantes no controle da frequência de despolarização do nodo sinusal. Por se tratar de uma ferramenta simples, não-invasiva e pouco onerosa, o seu estudo tem avançado em diferentes frentes da matemática linear

(domínios do tempo e freqüência) e não-linear (teoria do caos, modelos geométricos)¹⁵⁻¹⁷.

Já está muito bem documentado^{15,18} que a atuação parassimpática tem sido relacionada à maior VFC e em análise no domínio da freqüência - que permite a decomposição dos iR-R em bandas de freqüência - à predominância da banda de alta freqüência. Por outro lado, a prevalência da modulação simpática é refletida na redução da VFC e maiores valores da banda de baixa freqüência.

Neste sentido, na tentativa de compreender melhor a resposta simpato-vagal de pacientes com DPOC ou ICC em repouso e durante os ajustes evocados com aplicação da VNI, foram realizados dois estudos. O primeiro intitulado por “Controle autonômico da freqüência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória”, foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico científico *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*.

O segundo estudo foi intitulado como “Efeitos da aplicação aguda da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre o controle autonômico da freqüência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca crônica”. A intenção foi verificar o balanço simpato-vagal da FC na DPOC e na ICC em condição de repouso com respiração espontânea e durante a aplicação de diferentes níveis de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). Este será submetido à *posteriori* ao corpo editorial de um periódico científico.

2. ESTUDO I

**CONTROLE AUTÔNOMICO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA EM REPOUSO E DURANTE A
MANOBRA DE ACENTUAÇÃO DA ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA**

Resumo

Os objetivos deste estudo foram avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso, nas posturas supina e sentada, e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou com insuficiência cardíaca crônica (ICC); e correlacionar a modulação autonômica da FC com a gravidade de ambas as patologias. 27 homens foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69 ± 9 anos; 7 com ICC (GI) e 62 ± 8 anos; e 10 saudáveis (GC) com 64 ± 5 anos. Em repouso, o sinal eletrocardiográfico foi obtido em três situações: 1) 15 min na posição supina; 2) 4 min durante M-ASR na posição supina; e 3) 15 min na posição sentada. Os dados foram analisados no domínio do tempo (índices RMSSD e SDNN) e da frequência. Durante M-ASR foram calculadas a razão expiração/inspiração (E/I) e a diferença inspiração/expiração (Δ IE). Os principais resultados em logaritmos decimais (média \pm desvio-padrão) mostraram que os pacientes com ICC e DPOC apresentaram menor razão E/I ($0,03\pm 0,01$ vs $0,09\pm 0,04$ e $0,04\pm 0,02$ vs $0,09\pm 0,04$) e Δ IE ($0,67\pm 0,13$ vs $1,09\pm 0,13$ e $0,81\pm 0,20$ vs $1,09\pm 0,13$), respectivamente, comparados ao GC durante a M-ASR. Correlações fortes foram observadas entre volume expiratório forçado no primeiro segundo com o RMSSD ($r=-0,73$) e com a BF absoluta ($r=-0,71$) nos pacientes com DPOC; e entre fração de ejeção e o RMSSD ($r=0,83$) nos pacientes com ICC. Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que tanto a DPOC como a ICC levam a redução da atividade parassimpática e que a gravidade de ambas as patologias pode estar relacionada com o controle autonômico da FC.

Palavras-chaves: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica, controle autonômico da frequência cardíaca, arritmia sinusal respiratória.

Introdução

A VFC tem se consolidado como uma importante ferramenta para a avaliação da modulação autonômica da FC, uma vez que se constitui como metodologia simples, não-invasiva e pouco onerosa^{15,17}.

Em várias doenças crônicas tem sido observado que o balanço simpato-vagal sobre o nodo sinusal está prejudicado. Neste aspecto, o estudo da VFC é capaz de subsidiar informações relevantes para a estratificação e prevalência de morbimortalidades por doenças cardiovasculares^{15,17}.

Em se tratando da DPOC, a coexistência da limitação ao fluxo aéreo e da perda do recuo elástico do parênquima pulmonar ocasionam em modificações do padrão respiratório e dos volumes e capacidades pulmonares. Neste sentido, uma série de ajustes, sobretudo no sistema nervoso autonômico, é mediada pelas interações entre os receptores periféricos e centrais e o centro de controle respiratório, garantindo a homeostasia do organismo¹⁹.

No entanto, tem sido encontrada certa inconsistência na literatura em relação à modulação autonômica da FC de pacientes com DPOC. Alguns autores têm observado que esses indivíduos apresentam redução da VFC pela observação dos índices do domínio do tempo; porém, os valores da análise espectral têm revelado, curiosamente, predomínio da ação vagal (refletindo a hiperatividade vagal observada nas vias aéreas) quando comparados a indivíduos controles^{20,21}. Outros pesquisadores^{22,23}, embora concordantes em relação à redução dos índices de VFC no domínio do tempo, têm observado que a atividade vagal sobre o nodo sinusal não se encontra aumentada como nas vias aéreas.

Por outro lado, em pacientes com ICC, a limitação funcional do coração compromete o transporte de nutrientes e a remoção de subprodutos do metabolismo dos sistemas orgânicos. De forma compensatória, com a finalidade de equilibrar a demanda e oferta de oxigênio, informações geradas a partir dos receptores mecânicos, químicos e de pressão para os centros de integração no bulbo, desencadeiam ajustes cardiovasculares para manutenção do débito cardíaco. Assim, por intermédio da hiperatividade simpática e menor ação vagal, ocorre aumento da FC e vasoconstricção de capilares e veias com redistribuição do fluxo⁴. Porém, nem todos os trabalhos descritos na literatura são concordantes em relação à predominância simpática na modulação da FC de pacientes com ICC. Van Borne

*et al.*²⁴, Panikowski *et al.*²⁵ e Mortara *et al.*²⁶, a partir da análise espectral, observaram o desequilíbrio simpato-vagal do controle autonômico da FC sem evidenciar hiperatividade simpática. Por outro lado, Musialik-Lydko *et al.*²⁷, Tulppo *et al.*²⁸ e Rosen *et al.*²⁹, sugerem a predominância da atividade simpática sobre o nodo sinusal.

O controle autonômico da FC pode ainda ser estudado por meio dos índices da FC e dos iR-R obtidos durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR). A arritmia sinusal respiratória (ASR) é caracterizada pelas oscilações fisiológicas da FC em sincronismo com o padrão respiratório^{30,31}. Durante a respiração espontânea é observada a interação sincrônica entre a fase inspiratória e o aumento da FC, devido à retirada vagal, e entre a fase expiratória e a redução da FC, pela retomada da atividade vagal no nodo sinusal³². Neste sentido, alterações do padrão ventilatório podem produzir modificações autonômicas da FC.

Em condições experimentais, a ASR pode ser acentuada por meio de manobras respiratórias controladas (M-ASR). Dessa forma, a partir do processamento dos valores de FC (em batimentos por minuto - bpm) e dos iR-R (em ms) pode ser extraído os índices da M-ASR, que refletem o efeito modulatório da respiração, essencialmente provocado pelo eferente parassimpático, sobre o nodo sinusal³³.

Neste aspecto, embora com etiologia e fisiopatologia específica, tanto a DPOC como a ICC podem acarretar em modificações do padrão ventilatório e da relação ventilação-perfusão. Uma vez que a observação das modificações do padrão ventilatório ou de variáveis cardíacas têm sido de grande valia no prognóstico destas patologias, o estudo da interação entre ambos, por meio da M-ASR, pode também ser um índice prognóstico bastante satisfatório.

Diante destas considerações, os objetivos deste trabalho foram: 1) avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso nas posturas supina e sentada e durante M-ASR de pacientes com DPOC ou ICC; e 2) Correlacionar a modulação autonômica da FC com a gravidade de ambas as patologias.

Material e métodos

Sujeitos

Para a realização deste estudo foram recrutados indivíduos com os seguintes perfis: a) pacientes com DPOC e volume expiratório forçado no 1 s (VEF_1) < 50%, estáveis clinicamente e na ausência de exacerbações agudas da doença, ex-tabagistas, não etilistas, não usuários de drogas que causassem dependência química, que não realizassem programa de treinamento físico regular nos últimos 6 meses, e que apresentassem sintomas de dispnéia aos pequenos e médios esforços; b) indivíduos com ICC documentada nos últimos 6 meses, com ecocardiografia apresentando fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo < 50% e classificação I a III da doença segundo *New York Heart Association* (NYHA)³⁴, sem episódios de hospitalização no último mês, não tabagistas, não etilistas, não usuários de drogas que causassem dependência química, que não apresentassem DPOC ($VEF_1/CVF > 70\%$ e $VEF_1 > 70\%$ do predito), angina instável ao repouso, ou história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses; e adicionalmente, c) indivíduos saudáveis, não tabagistas, não etilistas, não usuários de medicamentos e com estilo de vida sedentário (classificação aeróbia regular segundo a *American Heart Association*³⁵).

Os pacientes foram recrutados nos postos de saúde, nos consultórios ou centros médicos especializados, no centro de ecocardiografia do município e no ambulatório de fisioterapia da instituição. No que se refere aos participantes saudáveis, foi feita uma busca nos centros de idosos, grupos da terceira idade e centros médicos.

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica (história clínica atual e pregressa, antecedentes familiares, hábitos de vida, exames físicos) com o cardiologista, pneumologista ou clínico geral; avaliação fisioterapêutica (avaliação postural e provas musculares); avaliação da dispnéia por meio da escala desenvolvida pelo Conselho Britânico de Pesquisas Médicas Modificada (MRC)³⁶ para os pacientes com DPOC e da classificação da NYHA (1994) para os ICC; exames laboratoriais (hemograma completo, triglicérides, colesterol total e frações, urina tipo I, ácido úrico, creatinina e uréia); espirometria; eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações; e teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado.

Os voluntários foram informados a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento pós-informado de participação na pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição sob parecer nº 238/2005 (Anexo A).

Medicações

Os pacientes com DPOC utilizavam rotineiramente broncodilatadores de curta duração (n = 10) e de longa duração (n = 6). Por outro lado, os portadores de ICC faziam uso de beta-bloqueador (n = 7), furosemida (n = 3), digoxina (n = 5), nitratos (n = 2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (n = 6) e ácido acetilsalisílico (n = 2).

Espirometria

As provas de função pulmonar foram realizadas por meio do aparelho da marca *Vitalograph* (modelo *Hand Held 2120, Ennis, Ireland*). Durante o teste de função pulmonar os pacientes permaneceram sentados sendo realizadas à manobra de capacidade vital lenta (CVL) e a de capacidade vital forçada (CVF) para determinar o VEF₁ e a razão VEF₁/CVF. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela *American Thoracic Society*³⁷. Os valores de referências utilizados foram os de Knudson e colaboradores³⁸. Os resultados obtidos foram expressos em condições BTPS (*Body Temperature Pressure Standard*).

Teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado

Esta avaliação foi realizada por um cardiologista, com propósito de verificar as condições clínicas e funcionais do sistema cardiovascular dos voluntários e garantir que os indivíduos do grupo controle fossem de fato sedentários (classificação aeróbia regular) e saudáveis, excluindo evidências de doença isquêmica cardíaca silenciosa ou outras anormalidades cardiovasculares. Inicialmente, os voluntários foram submetidos à avaliação do ECG padrão de 12 derivações e em seqüência,

avaliação do sinal eletrocardiográfico das derivações MC5, DII modificada e V2 em repouso nas posições supina, sentada, em apnéia e hiperventilando.

O teste foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética (*Quinton Corival Ergometer 400, Groningen, Netherlands*), na posição sentada, com flexão de joelhos entre 5 e 10 graus, sendo o incremento de potência controlado externamente por um microprocessador modelo *Workload Programm* (*Quinton, Groningen, Netherlands*) e velocidade mantida em 60 rotações por minuto.

Inicialmente foi realizado um período de aquecimento de 2 minutos em carga livre – que correspondia a aproximadamente 4 Watts (W). Em seqüência, nos grupos ICC e DPOC, a primeira intensidade de esforço foi realizada em 5 W e em seguida incrementos de 5 W a cada 3 min. No entanto, entre os indivíduos saudáveis, o primeiro estágio foi em 25 W com incrementos de 25 W a cada 3 min.

O teste foi interrompido na iminência de sinais e/ou sintomas limitantes tais como: fadiga de membros inferiores, cansaço físico geral, tonturas, náuseas, cianose, arritmias, sudorese excessiva, angina e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 85% ou ao atingir a FC máxima prevista para a idade.

Durante o teste os voluntários foram monitorizados nas derivações MC5, DII modificada, V2 e as aferições da FC, da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) pelo método auscultatório e o registro do ECG foram realizados nos 30 segundos finais de cada nível de potência e no 1^o., 3^o., 6^o. e 9^o. minutos de recuperação. Ao término do período de recuperação, com o voluntário na posição supina, foi realizado um novo ECG convencional de 12 derivações. Além das variáveis descritas anteriormente, a partir da fórmula preconizada pela *American Heart Association*³⁵ (que leva em consideração potência pico e massa corporal), foi calculado indiretamente o consumo máximo de oxigênio (VO_{2pico}) alcançado pelos voluntários no pico do exercício. Durante todo o teste a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi obtida por meio do oxímetro de pulso (*Oxifast, Takaoka, Brasil*).

Procedimento experimental

A pesquisa foi realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, no mesmo período do dia (entre 8h e 12h). Os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os experimentadores.

Para a véspera e no dia do teste, cada voluntário recebeu as seguintes orientações: evitar consumo de bebidas estimulantes (chá, café, bebidas alcoólicas...), não realizar atividade física, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas). Adicionalmente, aos portadores de DPOC foi pedido que evitassem a utilização dos broncodilatadores inalatórios 24 horas antes dos procedimentos experimentais. Antes do início das coletas, os participantes foram interrogados e examinados - medida da PAS e PAD, FC, ausculta pulmonar e SpO₂ - com a finalidade de conhecer o estado de saúde atual do paciente e certificar se os mesmos obedeceram às orientações prévias.

Inicialmente os voluntários foram mantidos por aproximadamente 10 min em repouso na posição supina para que a FC atingisse valores basais. Posteriormente, o ECG e a FC instantânea foram coletados durante 15 min em repouso na posição supina (Figura 1A). Durante a coleta, os voluntários foram orientados a não falar, não se movimentar e manter a respiração espontânea. Em seqüência, a coleta foi repetida durante a realização da M-ASR na posição supina (Figura 1B), obedecendo a seguinte ordem: 1 min em repouso com respiração espontânea; 4 min realizando a M-ASR e 1 min final em repouso. Durante a M-ASR, os voluntários foram orientados a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, variando o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total (inspiração máxima) até o volume residual (expiração máxima), de tal forma que cada ciclo respiratório fosse executado em 10 s, sendo 5 s de inspiração e 5 s de expiração, totalizando 5 a 6 ciclos respiratórios por min, onde se espera obter a máxima ASR³³. Os pacientes também foram orientados a controlar sua frequência respiratória pelo tempo em um relógio de ponteiros; ao mesmo tempo o experimentador, por meio da tela de captação do ECG no monitor do computador, dava *feedback* positivo se os ciclos correspondiam ao previamente estabelecido. Ao término da manobra o paciente foi instruído a respirar espontaneamente, ficando em repouso, sem conversar ou sem

fazer qualquer movimento por um período de 1 min. Por fim, a coleta foi realizada durante 15 min em repouso na posição sentada.

Durante todos os procedimentos experimentais os participantes foram monitorizados na derivação MC5. O sinal do ECG foi obtido a partir do monitor cardíaco de 1 canal (TC 500, Ecafix, São Paulo, SP, Brasil) e processado por meio de um conversor analógico digital Lab. PC+ (National Instruments, Co., Austin, TX, EUA), que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador (*Pentium III*). A FC foi obtida e calculada a partir dos intervalos entre as ondas R (iR-R) do ECG que foram registrados com uma frequência de amostragem de 500Hz e armazenados por um *software* específico³⁹.

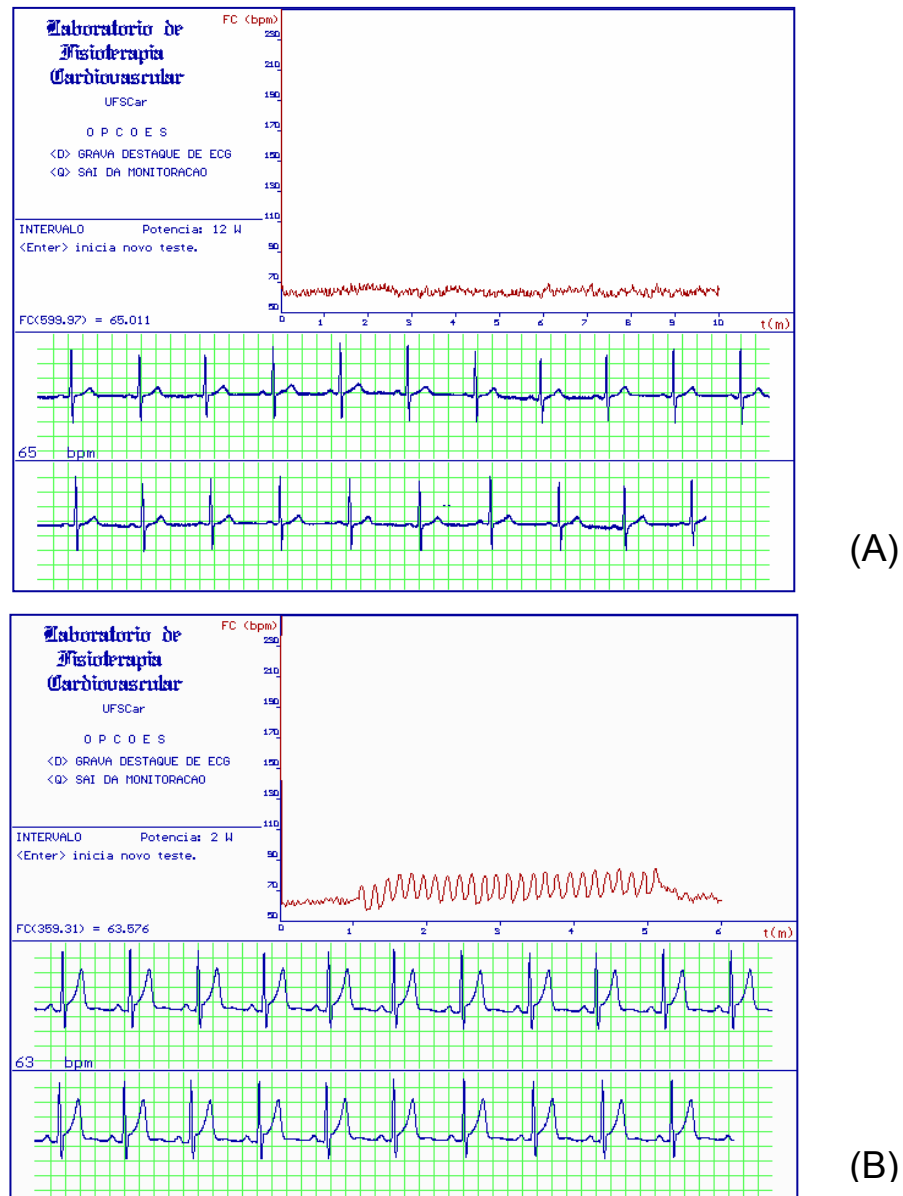


Figura 1. Ilustração da tela de captação da frequência cardíaca obtida a partir dos intervalos R-R do eletrocardiograma. (A) repouso na posição supina; (B) durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR).

Análise dos dados

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência por meio de uma rotina específica desenvolvida no aplicativo *MatLab* (versão 6.1.450 *Release* 12,1). A seleção do trecho de análise das condições de repouso supina e sentada foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no período de 15 min, onde selecionava-se o período com maior estabilidade do sinal e que

apresentasse uma frequência de amostragem de no mínimo 256 pontos conforme preconizada pelo *Task Force*¹⁵.

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (ms) – correspondente a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um ; e SDNN (ms) – desvio-padrão de todos os iR-R. Já a análise no domínio da frequência consistiu da aplicação da transformada rápida de Fourier aos iR-R da série temporal. Por meio da aplicação deste modelo foram identificadas a densidade espectral total (DET) e suas três bandas de frequência: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF)¹⁵.

Em nosso estudo utilizamos as duas bandas de frequência que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal sobre o controle da FC, ou seja, a BF, que corresponde a faixa de 0,04 a 0,15 Hz, atribuída predominantemente a ação simpática e uma menor participação parassimpática e a AF, que corresponde a faixa de 0,15 a 0,4 Hz, atribuída à atividade vagal⁴⁰.

Estes componentes foram determinados em valores absolutos (ms²) e normalizados (un) – obtido pela divisão do componente espectral em questão pela DET, subtraída do componente de MBF e multiplicada por 100. Adicionalmente, os componentes foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência, ou seja, razão BF/AF, refletindo o balanço simpato-vagal.

As análises no domínio do tempo e da frequência também foram realizadas nos iR-R adquiridos durante a realização da M-ASR. Adicionalmente, a partir da análise espectral foi possível confirmar se todos os participantes mantiveram a frequência respiratória entre 5 e 6 ciclos por minuto o que corresponde a um pico de densidade espectral em frequências entre 0,08 e 0,1 Hz. A figura 2 ilustra o espectro de potência de um pacientes com DPOC, outro com ICC e um indivíduo saudável. Há de ser enfatizado, que embora as análises no domínio da frequência tenham sido realizadas por meio da transformada rápida de Fourier, nos gráficos, a densidade espectral de potência foi obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker*, que possibilita uma apresentação mais alisada dos dados.

Em seguida, por meio de uma outra rotina específica, também desenvolvida no aplicativo *MatLab*, foram calculados os seguintes índices da FC e dos iR-R obtidos a partir da M-ASR⁴¹: razão expiração/inspiração(E/I) – média dos maiores

valores de iR-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iR-R da fase inspiratória da M-ASR; e a diferença inspiração-expiração (ΔIE) – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR.

Por fim, os dados obtidos da análise da VFC no domínio do tempo e da frequência; e da razão E/I e ΔIE da M-ASR, foram transformados em valores logarítmicos decimais para o tratamento estatístico.

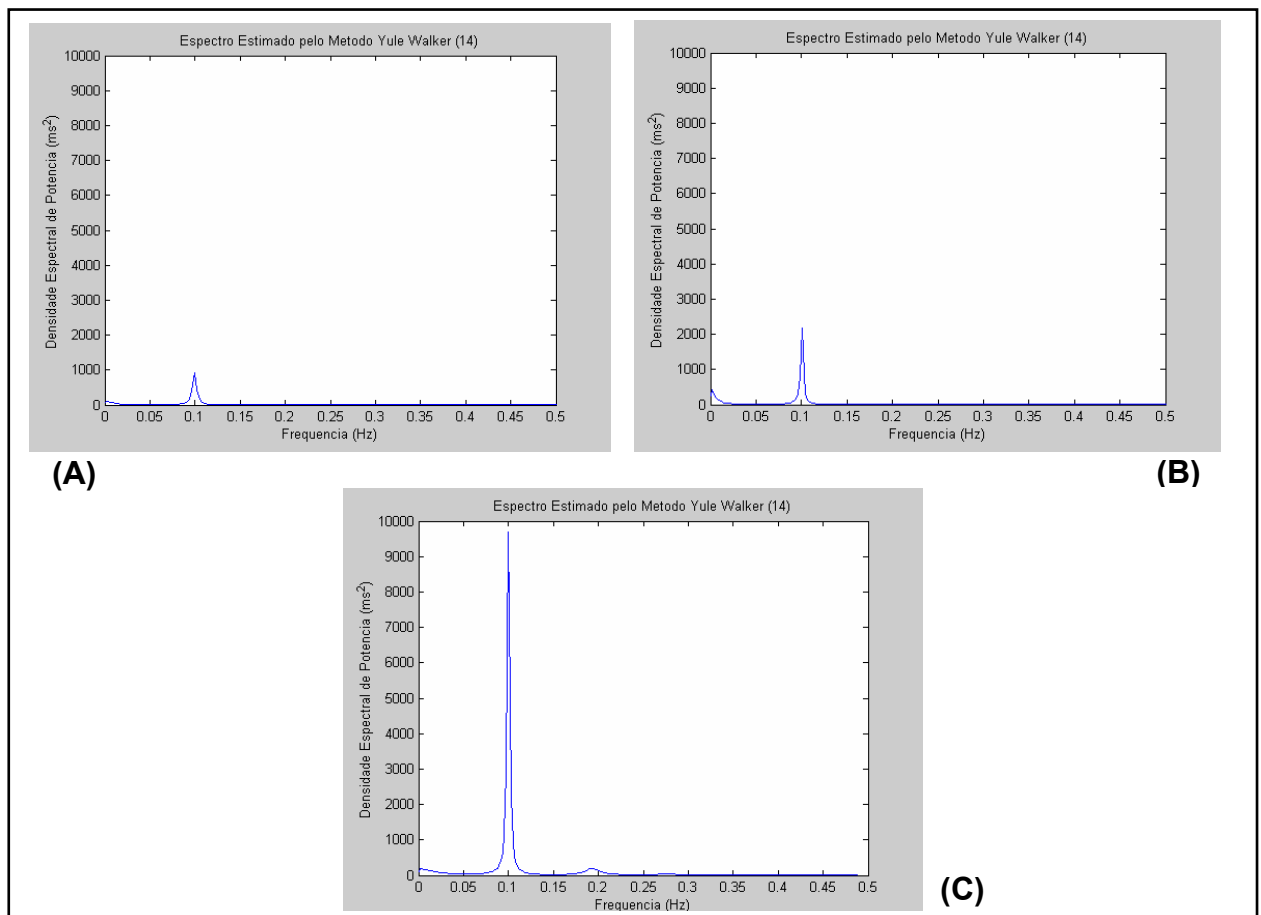


Figura 2. Ilustração da densidade espectral de potência (ms⁻²) obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker* durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória de três voluntários estudados. (A) paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica; (B) paciente com insuficiência cardíaca crônica; e (C) indivíduo saudável.

Análise Estatística

Neste estudo foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que, os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intragrupos (supina vs sentada) foi utilizado o teste *t-student* pareado e nas comparações intergrupos (DPOC vs ICC vs Controle), ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*. Para a observação do relacionamento das variáveis, foi realizado o teste de correlação de *Pearson*. As análises foram realizadas no *software SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Todos os dados foram apresentados em média e desvio padrão.

Resultados

Inicialmente foram recrutados 80 indivíduos, 24 com DPOC, 30 com ICC e 26 saudáveis. No entanto, apenas 27 voluntários foram estudados e os outros foram excluídos por não obedecerem aos critérios de inclusão anteriormente definidos ou por desistência. Diante disso, os selecionados foram subdivididos em três grupos: 10 pacientes com DPOC (GD); 7 pacientes com ICC (GI) e 10 indivíduos saudáveis (GC). Entre os com DPOC, 14 pacientes foram excluídos: 4 com hipertensão arterial não controlada, 3 tabagistas atuais, 2 por emagrecimento repentino e suspeita de neoplasia, 2 não quiseram participar, 1 alcoólatra, 1 abandonou as coletas e 1 por dificuldade de locomoção por dispnéia intensa. Em relação aos pacientes com ICC, 23 foram excluídos: sendo que 6 não possuíam ecocardiograma, 5 não aceitaram participar, 3 apresentavam arritmias ventriculares multifocais que comprometia a coleta da FC instantânea e do iR-R, 2 com hospitalizações no último mês, 2 por estar integrado a mais de três meses a um programa de fisioterapia cardiovascular, 1 com marcapasso de demanda, 1 por apresentar angina instável durante teste ergométrico incremental sintoma limitado, 1 por ser tabagista atual, 1 abandonou as coletas e 1 foi a óbito. No que se refere aos indivíduos saudáveis, 16 indivíduos foram excluídos: 7 por apresentarem capacidade aeróbia com classificação boa (da *American Heart Association*) no teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado, 5 com hipertensão arterial, 2 não aceitaram participar dos procedimentos

experimentais, 1 com história progressiva de asma e 1 com osteoartrose do joelho direito e dor limitante ao teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado.

A tabela 1 apresenta os dados referentes à idade, as características antropométricas e clínicas em repouso e durante teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado de todos os voluntários estudados. Em relação à idade, estatura e índice de massa corporal (IMC) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com DPOC, ICC e controle. Já para massa corporal, o GD apresentou valores significativamente menores que o GC.

O GD – de acordo com a avaliação da função pulmonar - foi composto por pacientes no estágio moderado da doença (Estágio IIb)². Neste sentido, os valores do VEF₁ e da razão VEF₁/CVF foram significativamente menores que os dos indivíduos saudáveis. Porém, os pacientes com ICC e os participantes do GC apresentaram valores da função pulmonar normais. A capacidade funcional dos pacientes do GD foi verificada pela escala do MRC, revelando que os voluntários pertenciam às classes I (n = 1), II (n = 3) e III (n = 6).

O GI foi composto por pacientes com disfunção sistólica de etiologia idiopática (n=5) ou em decorrência de infarto do miocárdio (n=2), com grau leve a moderado da doença e de classe funcional I (n = 1), II (n = 3) e III (n = 3) da NYHA. O grupo de pacientes DPOC e o controle não foi submetido ao exame de ecocardiografia.

De acordo com as escalas específicas de classificação funcional (MRC e proposta pela NYHA), os pacientes de ambos os grupos apresentaram similaridades no grau de dispnéia, isto é, limitação para realizar atividades de vida diária que requer pequenos e médios esforços.

Com relação ao teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado, na fase inicial, em repouso, observamos que o GI apresentou menores valores da PAS em comparação aos demais grupos ($p < 0,05$). Já em relação ao pico do exercício, os pacientes com DPOC e ICC atingiram valores significativamente menores de potência e das variáveis PAS, PAD, FC e VO_{2pico} em comparação ao GC. Adicionalmente, a PAS do GI ainda foi menor que a do GD neste último estágio. Há de ser ressaltado, que os pacientes com DPOC interromperam o teste por fadiga muscular dos membros inferiores (n = 2), resposta inadequada da pressão arterial ao exercício físico (n = 3) e por dessaturação periférica de oxigênio (O₂) para valores menores que 85% (n = 5); já os pacientes com ICC, por fadiga muscular dos membros inferiores (n = 6) e angina (n = 1); e os saudáveis por fadiga muscular dos

membros inferiores (n = 2) ou por atingirem a FC máxima preconizada pela idade (n = 8).

Diante disso, em acordo com a tabela de classificação da capacidade aeróbia da *American Heart Association*³⁵, os valores do $VO_{2\text{ pico}}$ dos pacientes com DPOC e ICC revelaram que ambos os grupos apresentavam capacidade aeróbia muito fraca (< 13 mL.kg.min). Já os indivíduos saudáveis foram classificados como regulares (entre 18 e 27 mL.kg.min), em concordância com nossos critérios de inclusão.

No que se refere às características clínicas, a SpO_2 foi significativamente menor entre os pacientes do GD que os do GC. Porém, este último não apresentou valores diferentes aos do GI.

Tabela 1. Idade, características antropométricas e clínicas dos grupos estudados.

	GD (n = 10)	GI (n = 7)	GC (n = 10)
Idade (anos)	69 ± 9	62 ± 8	64 ± 5
Estatura (m)	1,67 ± 8,96	1,66 ± 0,07	1,71 ± 0,05
Massa corporal (kg)	64,44 ± 8,96	68,06 ± 9,84	74,74 ± 6,34 [‡]
IMC (kg/m ²)	23,21 ± 3,33	24,67 ± 3,73	25,49 ± 1,25
Ecocardiografia			
FE (%)	---	41 ± 8	---
Espirometria			
VEF ₁ (% do predito)	40,98 ± 10,97	80,29 ± 8,58	91,00 ± 20,05 [‡]
VEF ₁ /CVF (%)	58,90 ± 11,86	82,00 ± 4,24	101,25 ± 7,04 [‡]
Características clínicas			
SpO ₂ (%)	92 ± 3	96 ± 2	96 ± 1 [‡]
FR (ipm)	15 ± 4	14 ± 4	12 ± 3
Teste Ergométrico			
Repouso			
PAS (mmHg)	124 ± 11	110 ± 10*	127 ± 10 [†]
PAD (mmHg)	75 ± 5	75 ± 9	83 ± 4
FC (bpm)	70 ± 12	67 ± 9	69 ± 8
Pico do esforço			
PAS (mmHg)	171 ± 17	141 ± 18*	201 ± 16 ^{††}
PAD (mmHg)	80 ± 9	80 ± 10	94 ± 14 ^{††}
FC (bpm)	110 ± 20	100 ± 20	151 ± 16 ^{††}
VO _{2pico} (mL.kg.min)	10,15 ± 3,19	7,36 ± 1,62	23,54 ± 3,37 ^{††}
Potência pico (W)	27 ± 18	22 ± 9	125 ± 31 ^{††}

Valores em média ± DP. GD: grupo com voluntários portadores de DPOC; GI: grupo com voluntários portadores de ICC; GC: grupo de indivíduos saudáveis; IMC: índice de massa corporal; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEF₁: volume expiratório forçado no 1 s; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no 1 s e capacidade vital forçada; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; FR: frequência respiratória em incursões por por minuto (ipm); PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, VO₂: consumo máximo de oxigênio; bpm: batimentos por minuto; W: Watts. [‡]p<0,05: GD vs GC; *p<0,05: GD vs GI; [†]p<0,05: GI vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*).

Na tabela 2 estão apresentados os dados da VFC analisados nos domínios do tempo e frequência nas posições supina e sentada. Nas comparações intragrupos, observamos valores significativamente menores da banda de BF absoluta na posição sentada que na supina no GI e no GD. Para as comparações intergrupos, o GD apresentou menores valores absolutos da BF quando comparado ao GC na posição sentada ($p < 0,05$). Já em relação ao GI e GC, o primeiro mostrou valores significativamente menores do índice RMSSD e dos valores absolutos da AF na posição sentada. Entre o GD e GI não foram observadas diferenças significativas.

Tabela 2. Comparação dos valores da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos estudados, analisados nos domínios do tempo e da frequência durante a condição do repouso nas posições supina e sentada.

	GD (n = 10)		GI (n = 7)		GC (n = 10)	
	Supina	Sentada	Supina	Sentada	Supina	Sentada
DT						
Log[FC]	1,83 ± 0,05	1,86 ± 0,07	1,81 ± 0,06	1,80 ± 0,05	1,87 ± 0,07	1,83 ± 0,06
Log[iR-R]	2,95 ± 0,05	2,92 ± 0,07	2,95 ± 0,06	2,95 ± 0,06	2,91 ± 0,07	2,95 ± 0,06
Log[RMSSD]	1,30 ± 0,16	1,22 ± 0,17	1,18 ± 0,13	1,10 ± 0,09	1,14 ± 0,24	1,29 ± 0,14 [†]
Log[SDNN]	1,49 ± 0,13	1,33 ± 0,18	1,38 ± 0,10	1,30 ± 0,07	1,31 ± 0,35	1,46 ± 0,13
DF						
Log[DET]	2,97 ± 0,26	2,67 ± 0,37	2,75 ± 0,20	2,61 ± 0,13	2,62 ± 0,70	2,93 ± 0,26
Log[BFab]	2,43 ± 0,36	1,84 ± 0,58*	2,27 ± 0,36	2,05 ± 0,21*	1,85 ± 0,80	2,38 ± 0,32 [‡]
Log[AFab]	2,23 ± 0,38	1,90 ± 0,40	1,86 ± 0,31	1,73 ± 0,22	1,79 ± 0,58	2,17 ± 0,28 [†]
Log[BFun]	1,76 ± 0,13	1,60 ± 0,30	1,85 ± 0,08	1,83 ± 0,08	1,70 ± 0,20	1,76 ± 0,15
Log[AFun]	1,57 ± 0,20	1,64 ± 0,30	1,43 ± 0,17	1,46 ± 0,22	1,60 ± 0,23	1,56 ± 0,21
Log[BF/AF]	0,19 ± 0,34	-0,06 ± 0,61	0,41 ± 0,24	0,32 ± 0,26	0,06 ± 0,46	0,21 ± 0,36

Valores logarítmicos decimais expressos em média e desvio-padrão. GD: grupo com voluntários portadores de DPOC; GI: grupo com voluntários portadores de ICC; GC: grupo de indivíduos saudáveis; DT: domínio do tempo; DF: domínio da frequência; Log: logaritmos decimais; FC: frequência cardíaca; iR-R: intervalos entre as ondas R do ECG; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; DET: densidade espectral total; BFab: baixa frequência absoluta; AFab: alta frequência absoluta; BFun: baixa frequência normalizada; AFun: alta frequência normalizada. [†] $p < 0,05$: GI vs GC e [‡] $p < 0,05$: GD vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*); * $p < 0,05$: supina vs sentada (Teste *t-student* pareado).

Com relação aos índices da FC e dos iR-R obtidos durante a M-ASR (Tabela 3), o GD e GI apresentaram menores valores da razão E/I e do ΔIE quando comparados ao GC ($p < 0,05$). Para os índices da VFC no domínio do tempo estudados na M-ASR, os pacientes do GD e GI apresentaram valores significativamente menores do RMSSD e do SDNN que os participantes do GC. No entanto, o GD apresentou menores valores desses índices em comparação ao GI. A análise no domínio da frequência revelou resultados similares ao domínio do tempo, ou seja, o GD e o GI com valores significativamente menores da DET, BFab e AFab comparativamente ao GC; e por fim, os pacientes com DPOC apresentaram menores valores dessas variáveis quando comparados aos ICC ($p < 0,05$).

Tabela 3. Comparação dos valores da variabilidade da frequência cardíaca e dos índices da frequência cardíaca e dos intervalos R-R dos grupos estudados, analisados durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR).

	GD (n = 10)	GI (n = 7)	GC (n = 10)
DT			
Razão E/I	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.09 ± 0.04 ^{††}
ΔIE	0.81 ± 0.20	0.67 ± 0.13	1.09 ± 0.13 ^{††}
Log[RMSSD]	1.15 ± 0.30	1.25 ± 0.09*	1.57 ± 0.24 ^{††}
Log[SDNN]	1.43 ± 0.26	1.45 ± 0.13*	1.77 ± 0.17 ^{††}
DF			
Log[DET]	2.87 ± 0.52	2.89 ± 0.26*	3.54 ± 0.35 ^{††}
Log[BFab]	2.68 ± 0.55	2.69 ± 0.28*	3.42 ± 0.33 ^{††}
Log[AFab]	1.57 ± 0.55	1.69 ± 0.14*	2.45 ± 0.58 ^{††}
Log[BFun]	1.96 ± 0.02	1.95 ± 0.02	1.95 ± 0.04
Log[AFun]	0.86 ± 0.26	0.94 ± 0.29	0.99 ± 0.24
Log[BF/AF]	1.10 ± 0.27	1.00 ± 0.27	0.96 ± 0.31

Valores logarítmicos decimais expressos em média e desvio-padrão. GD: grupo com voluntários portadores de DPOC; GI: grupo com voluntários portadores de ICC; GC: grupo de indivíduos saudáveis; DT: domínio do tempo; DF: domínio da frequência; Log: logaritmos decimais; Razão E/I: razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; ΔIE : diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; DET: densidade espectral total; BFab: baixa frequência absoluta; AFab: alta frequência absoluta; BFun: baixa frequência normalizada; AFun: alta frequência normalizada. [‡] $p < 0,05$: GD vs GC; * $p < 0,05$: GD vs GI; [†] $p < 0,05$: GI vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*).

Nas análises de correlações realizadas, observamos que o VEF_1 dos pacientes com DPOC apresentou correlação negativa forte com os valores do índice RMSSD ($r = -0.73$ e $p < 0,05$) e os absolutos da BF ($r = -0,71$ e $p < 0,05$) obtidos na posição supina (figuras 3A e 3B). Por outro lado, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou correlação positiva forte com os valores do índice RMSSD ($r = 0,83$ e $p < 0,05$) (figuras 4).

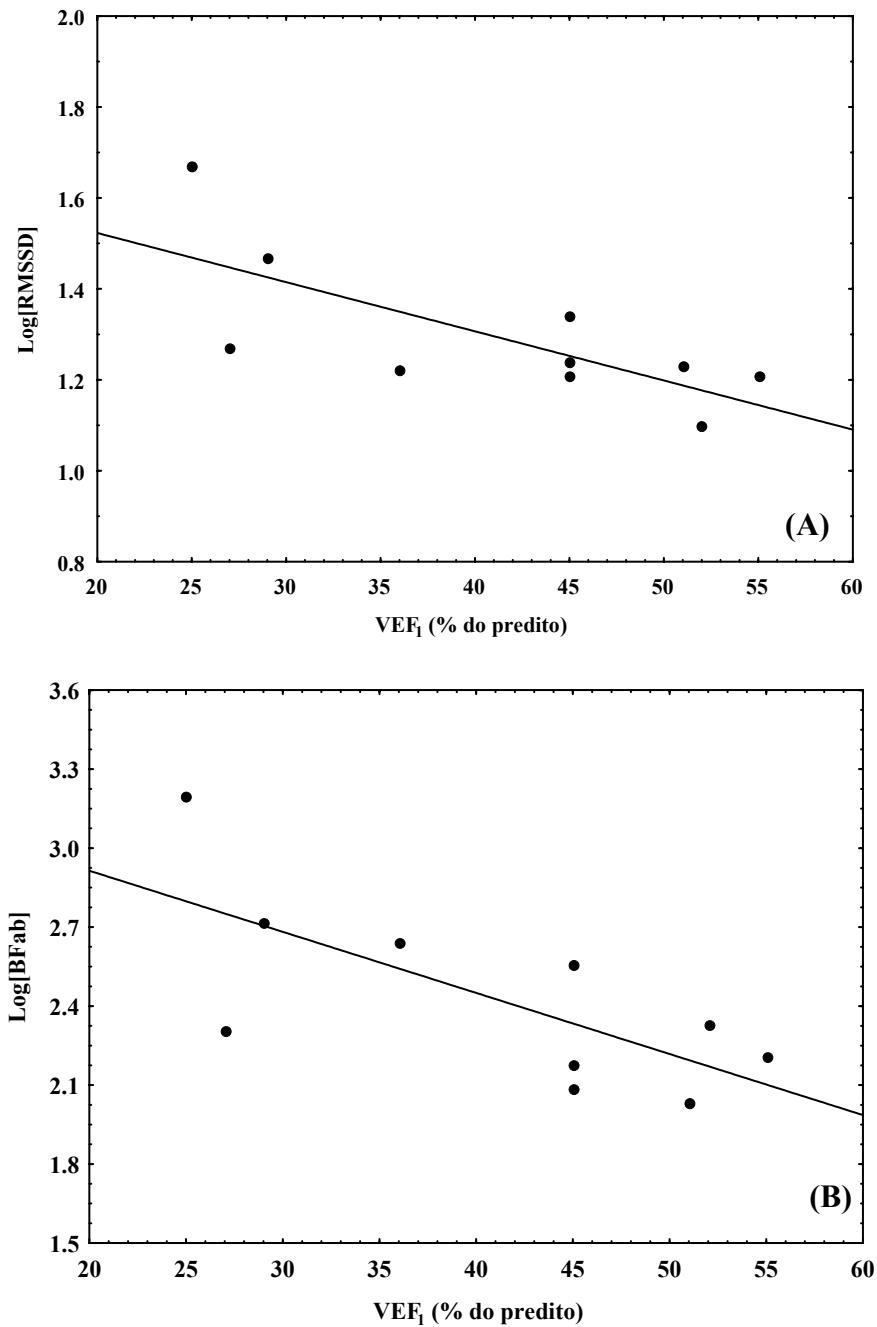


Figura 3. Correlação de *Pearson*. (A) Correlação entre volume expiratório forçado no 1 s (VEF₁) e os valores do índice RMSSD em logaritmos decimais na posição supina ($r = -0.73$ e $p < 0,05$); (B) Correlação entre VEF₁ e os valores absolutos da banda de baixa frequência (BFab) em logaritmos decimais na posição supina ($r = -0,71$ e $p < 0,05$). Log: logaritmos decimais. RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes.

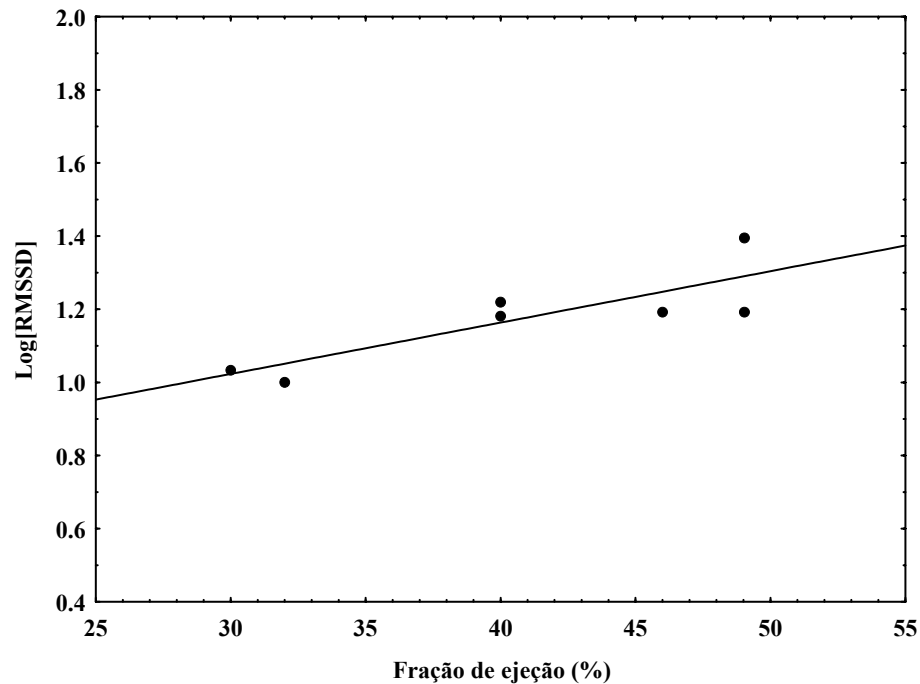


Figura 4. Correlação de *Pearson*. Fração de ejeção e o índice RMSSD em escala logarítmica obtido na posição supina ($r = 0,83$ e $p < 0,05$). Log: logaritmos decimais; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um.

Discussão

Os principais achados do nosso estudo mostraram que tanto os pacientes com DPOC como os com ICC apresentaram alterações da modulação autonômica da FC em repouso e durante a M-ASR quando comparados a indivíduos saudáveis pareados pela idade. Adicionalmente, verificamos que os pacientes com DPOC apresentam menor VFC que os pacientes com ICC, durante a M-ASR. No entanto, em relação às comparações entre as posturas supina e sentada, apenas os pacientes com ICC e os com DPOC apresentaram modificações da VFC. Por fim, foi possível observar uma relação entre a gravidade de ambas as patologias e o controle autonômico da FC.

Os pacientes com DPOC envolvidos no estudo foram classificados em estágio moderado da doença, classificação funcional entre I e III da escala do MRC, e com características antropométricas similares aos indivíduos controles, exceto em relação ao peso, onde o GD apresentou valores significativamente menores que o GC, no entanto, ambos eram eutróficos de acordo com a organização mundial de

saúde⁴². O GI foi composto por pacientes com grau leve a moderado da doença (FE: 41 ± 8 %), características antropométricas e espirométricas similares ao controle e pertencentes a classes funcionais I a III da NYHA.

Embora os pacientes tenham sido classificados em escalas específicas para o conhecimento da dispnéia capaz de limitar as atividades de vida diária, ambos os grupos (GD e GI) mostraram-se similar, com relação à gravidade de ambas as doenças. Dessa forma, embora sendo patologias com característica peculiares, estas podem acarretar em limitação das atividades de vida diária e da qualidade de vida dos pacientes em iguais proporções.

Corroborando com essas considerações, os resultados obtidos no pico do teste ergométrico máximo ou sintoma limitado, revelaram que os pacientes com DPOC e ICC apresentavam valores similares de $VO_{2\text{pico}}$ e classificação aeróbia muito fraca. Em adição, ambos os grupos mostraram menor condicionamento aeróbio que os indivíduos saudáveis, conforme retrata as variáveis $VO_{2\text{pico}}$ e potência no pico do exercício.

Em relação à VFC, os pacientes com DPOC deste estudo, apresentaram menores valores absolutos da banda de BF em relação ao grupo controle na posição sentada. No entanto, os demais índices no domínio do tempo e da frequência não se mostraram diferentes aos do GC ou do GI nas duas condições estudadas.

Alguns autores têm mostrado que a VFC de pacientes portadores de DPOC está reduzida em relação à de indivíduos controles. Stein *et al.*⁴³ e Scavini *et al.*²¹ têm reportado que os índices da VFC, marcadores da atividade simpática ou parassimpática, estão reduzidos em indivíduos com DPOC comparativamente aos controles.

Volterrani *et al.*²⁰ observaram que pacientes com DPOC apresentaram significativa redução do índice SDNN, porém, maiores valores da banda de AF (un) comparativamente ao grupo controle, refletindo em aumento sobre o controle da FC. Neste sentido, estes autores consideram que os achados possam estar relacionados à broncoconstrição e conseqüentemente, a redução do VEF_1 apresentada por estes pacientes.

No entanto, no estudo de Volterrani *et al.*²⁰ algumas características metodológicas que diferem do nosso estudo podem ter influenciado nos resultados. Os voluntários do grupo DPOC destes autores²⁰, apresentavam uma faixa-etária ampla (31 a 68 anos), com um grande número de indivíduos jovens e com

diagnóstico de asma, portanto, possivelmente já apresentavam resposta vagal exacerbada.

Nossos resultados são similares aos reportados por Chen *et al.*²³, que evidenciaram redução do índice SDNN em pacientes com DPOC, porém, não foi observada modificação significativa na maioria dos índices estudados.

Os pacientes com ICC também apresentaram redução significativa da VFC quando comparado ao grupo controle. Estes achados corroboram com os de outros autores que também observaram redução dos índices no domínio do tempo em pacientes com ICC^{27,44}. Já os valores absolutos das bandas AF, mostraram-se significativamente menores que os de indivíduos saudáveis. De acordo com os nossos achados, Saul *et al.*⁴⁵ observaram que pacientes com ICC congestiva apresentavam redução de todas as bandas de frequência em relação ao grupo saudável com características antropométricas e idades semelhantes. Guzzetti *et al.*⁴⁴ observaram que pacientes com ICC apresentaram redução dos índices no domínio do tempo e menores valores da banda BF quando comparando aos indivíduos saudáveis, refletindo uma menor atividade simpática.

Por outro lado, outros autores²⁷⁻²⁹ têm reportado que a VFC de pacientes com ICC está reduzida com predominância da atividade simpática. Estes autores sugerem que a hiperatividade simpática no controle da FC é reflexo das modificações compensatórias do sistema autonômico provocadas pela evolução da doença, que tem por finalidade garantir a homeostasia com o aumento adequado do débito cardíaco.

No presente estudo, encontramos redução da atividade parassimpática sobre o nodo sinusal, possivelmente relacionadas às alterações regulatórias dos centros autonômicos²⁴, a sensibilidade dos quimioceptores²⁵ ou ao padrão respiratório marcado por oscilações periódicas apresentados por estes pacientes²⁶.

No que se refere às comparações entre as posturas, ao contrário do que se esperava, observamos que os pacientes com DPOC e ICC apresentaram redução dos valores absolutos da BF (que reflete a predominância da atividade simpática) na postura sentada em comparação à supina. Embora esteja estabelecido na literatura que o sistema cardiovascular sofre ajustes fisiológicos (aumento da atividade simpática na posição sentada para aumentar a FC e garantir o débito cardíaco) com a mudança postural, acreditamos que de fato este evento possa ocorrer de forma alternativa nos pacientes com DPOC e ICC. Considerando que a complacência está

alterada em ambas as patologias - seja por redução da expansibilidade na ICC ou pela ventilação em altos volumes pulmonares na DPOC – não se pode afastar a possibilidade de que os pacientes tenham desenvolvido menores volumes operantes na postura supina e assim as variações da FC e dos iR-R podem ter sido igualmente reduzidas.

Entretanto, torna-se importante salientar que estes achados foram observados nos valores absolutos da banda de BF que sobre influência das bandas de MBF, associadas aos sistemas de controle autonômico de longa duração. Adicionalmente, os pacientes com ICC envolvidos em nosso trabalho mantiveram o tratamento medicamentoso. A ação dos β -bloqueadores⁴⁶ sobre os receptores do nodo sinusal, dos digitálicos⁴⁷ sobre as bombas de sódio e potássio do miocárdio e dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, favorecem a regulação autonômica do coração, atenuando a hiperatividade simpática, e desta forma, podem ter influenciado em nossos resultados.

No que se refere ao grupo controle, não foi observado modificação da VFC com a mudança postural. Nesse sentido, como este grupo foi formado por voluntários idosos, especula-se que o processo de envelhecimento foi capaz de induz respostas atenuadas da VFC na comparação entre as posturas, conforme sugerem alguns autores⁴⁸.

Com relação aos índices da FC e dos iR-R obtidos com M-ASR, observamos que tanto os portadores de DPOC quanto os pacientes com ICC apresentaram resposta parassimpática reduzida comparativamente aos indivíduos controles. Os resultados corroboram com outros achados da literatura que têm demonstrado que pacientes com DPOC^{49,50} e ICC⁴⁵ apresentam redução significativa da ASR em comparação a voluntários saudáveis. No entanto, não foi encontrado nenhum estudo prévio que comparasse os índices de VFC e da ASR em ambas as patologias.

As variáveis relacionadas à VFC analisadas no domínio do tempo (RMSSD e SDNN) e da frequência (DET, BFab e AFab), revelaram que os pacientes com DPOC e ICC apresentavam menor VFC que os indivíduos do GC; adicionalmente, os voluntários do GD mostraram menores valores da VFC comparativamente aos GI. A ASR, produto da interação entre os sistemas respiratório e cardiovascular, sofre influência da frequência respiratória e do volume corrente⁵¹. Em nosso estudo, como a frequência respiratória foi controlada durante M-ASR, atribuímos que estes menores valores dos índices da ASR estejam possivelmente relacionado ao volume

corrente reduzido; fortalecendo ainda mais nossa especulação de que a redução da VFC observadas nos pacientes de ambos os grupos possa estar relacionada com as alterações da complacência pulmonar e a resposta dos receptores de estiramentos pulmonares.

Baseado no relacionamento das variáveis, observamos correlações negativas fortes envolvendo o VEF_1 dos pacientes DPOC e o RMSSD; e VEF_1 e BFab. Neste sentido, parece haver uma relação entre a gravidade da doença e a hiperatividade vagal. Este aumento da atividade parassimpática sobre o nodo sinusal dos pacientes mais graves pode ser reflexo da maior resistência das vias aéreas²⁰.

Em relação aos pacientes com ICC, observamos fortes correlações entre da FE e RMSSD. Estes achados estão de acordo com os de Musialik-Lydra *et al*²⁷, que também observaram correlação positiva entre FE e o índice da VFC (SDNN). Neste sentido, quanto maior a gravidade do paciente, no que se refere à FE, menor a atividade parassimpática sobre o nodo sinusal.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente, em relação aos pacientes envolvidos no estudo, grupos com maior número de participantes seria ideal para uma representação mais próxima das populações estudadas. Adicionalmente, consideramos que a realização de um exame de ecocardiografia entre os pacientes com DPOC seria importante para a exclusão da coexistência de cor pulmonale ou insuficiência cardíaca direita, bem como da gasometria arterial para caracterizar os pacientes hipoxêmicos ou hipercapnêicos. Da mesma forma, a mensuração e controle do volume corrente durante a respiração controlada, a qual não foi realizada neste estudo, poderiam contribuir para a consolidação e interpretação dos resultados encontrados no presente estudo. Por fim, a avaliação da função pulmonar completa (volumes estáticos), seria de especial relevância na avaliação dos pacientes com DPOC, no entanto, tais mensurações envolvem equipamentos de alto custo.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que pacientes portadores de DPOC ou ICC apresentam modificação no controle autonômico da FC, com atividade simpática e parassimpática reduzidas, quando comparados aos indivíduos saudáveis devido à integração cardiorrespiratória de ambas as patologias. Em relação a M-ASR, a DPOC e a ICC mostraram resposta atenuada em comparação os indivíduos controles. No entanto, a DPOC acarretou em menor modulação

autônoma da FC durante M-ASR que os ICC. Por fim, existe uma relação entre a gravidade da doença com a deteriorização da atividade autônoma da FC.

Desdobramento do Estudo I para o Estudo II

No estudo I nos procuramos compreender as modificações do controle autonômico da FC em repouso e durante a M-ASR de homens saudáveis e com disfunções cardiorrespiratórias crônicas. Os resultados mostraram que os pacientes com DPOC e ICC apresentaram modificação da VFC em repouso, nas condições estudadas, e durante a M-ASR. No entanto, no estudo II que se segue, nossa grande preocupação concentrou-se no entendimento da modulação autonômica da FC dos mesmos indivíduos, durante a aplicação da CPAP, recurso terapêutico amplamente prescrito em tais patologias.

3. ESTUDO II

EFEITOS DA APLICAÇÃO AGUDA DA PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS SOBRE O CONTROLE AUTONÔMICO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE HOMENS SAUDÁVEIS E PACIENTES COM DISFUNÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

Resumo

Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos agudos da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) e o comportamento de variáveis respiratórias na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou na insuficiência cardíaca crônica (ICC). Vinte e oito homens foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69 ± 9 anos; 8 com ICC (GI) e 62 ± 8 anos; e 10 saudáveis (GC) com 64 ± 5 anos. O sinal eletrocardiográfico foi obtido por 10 min na posição sentada com respiração espontânea (RE) e randomicamente nas condições: CPAP Sham, CPAP 5 e CPAP 10 cmH_2O . Adicionalmente, foram obtidos os valores da frequência respiratória (FR), do volume de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO_2) e da saturação periférica de oxigênio (SpO_2). A FC e sua variabilidade foram analisadas no domínio do tempo (RMSSD e SDNN) e da frequência, pela densidade espectral total (DET), bandas de baixa (BF) e alta frequências (AF) - absolutas (ab) e normalizadas (un), e a razão BF/AF. Os principais resultados mostraram que o ETCO_2 reduziu em todos os grupos durante a CPAP. O GD apresentou menores valores do RMSSD durante a CPAP Sham (1,06), 5 (1,08) e 10 (1,01) em comparação a RE (1,22), bem como, aumento da BFun (1,60 vs 1,82) e redução da AFab (1,90 vs 1,55) da RE para a CPAP 10. No GI, o SDNN e a DET aumentaram da condição de RE (1,31 e 2,62) para CPAP 5 (1,44 e 2,87) e 10 (1,48 e 2,97), respectivamente. Os resultados mostraram que a CPAP provocou modificação autonômica da FC e melhora da ventilação alveolar de pacientes com DPOC ou ICC.

Palavras-chaves: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica, controle autonômico da frequência cardíaca, pressão positiva contínua nas vias aéreas.

Introdução

A aplicação da CPAP provoca uma série de ajustes hemodinâmicos, sobretudo os mediados pelo sistema nervoso autonômico, que visam a homeostasia cardiorrespiratória e dos demais sistemas orgânicos em dada condição. Em indivíduos saudáveis, os efeitos mecânicos da CPAP sobre o tórax são contrabalanceados pelo predomínio da atividade simpática, que aumenta o retorno venoso ou a FC mantendo o débito cardíaco⁶². Os benefícios da pressão positiva sobre a oxigenação e o trabalho respiratório de pacientes com DPOC^{9,10} e ICC^{11,12} em vigília e durante o sono têm sido demonstrado, porém, as modificações autonômicas da FC ainda não estão totalmente esclarecidas.

Neste aspecto, o estudo do controle autonômico da FC, por meio da VFC, em diversas doenças crônicas degenerativas e durante condições experimentais especiais tem se consolidado cada vez mais¹⁵. Porém, a literatura é bastante incipiente com relação ao balanço simpato-vagal da FC de pacientes com DPOC e ICC durante a aplicação da pressão positiva.

Em se tratando da DPOC, um recente estudo de Skiba *et al.*⁵² avaliando o efeito agudo de dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas (BiPAP) revelou que os pacientes com DPOC apresentaram maior VFC durante a aplicação da BiPAP.

No que se refere aos pacientes com ICC, embora muitos trabalhos^{11,12,53} têm mostrado que a aplicação da pressão positiva é capaz de melhorar a modulação autonômica com redução da atividade simpática, apenas o trabalho de Butler *et al.*⁵⁴, mostrou aumento da VFC durante aplicação da CPAP com níveis pressóricos de 10 cmH₂O.

Todavia, não é do nosso conhecimento há existência de investigações do controle autonômico da FC de pacientes com DPOC ou ICC durante a aplicação da CPAP. Esta proposição seria de grande valia para o maior entendimento dos ajustes autonômicos da FC durante a aplicação da pressão positiva, considerando que a CPAP tem sido rotineiramente utilizada em intervenções terapêuticas de curto período^{55,56,57}. Diante disso, nós hipotetizamos que a aplicação aguda da CPAP pode levar a alteração das respostas autonômicas da FC e ventilatórias de pacientes com DPOC e ICC.

Material e métodos

Sujeitos

Para a realização deste estudo foram recrutados indivíduos com os seguintes perfis: a) pacientes com DPOC com volume expiratório forçado no 1 s (VEF_1) < 50%, estáveis clinicamente e na ausência de exacerbações agudas da doença, ex-tabagistas, não etilistas, não usuários de drogas que causassem dependência química, que não realizassem programa de treinamento físico regular nos últimos 6 meses, e que apresentassem sintomas de dispnéia aos pequenos e médios esforços; b) pacientes com ICC documentada nos últimos 6 meses, com ecocardiografia apresentando fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo < 50% e classificação I a III da doença segundo a NYHA³⁴, sem episódios de hospitalização no último mês, não tabagistas, não etilistas, não usuários de drogas que causassem dependência química, que não apresentassem DPOC ($VEF_1/CVF > 70\%$ e $VEF_1 > 70\%$ do predito) ou angina em repouso, ou história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses; e adicionalmente, c) indivíduos saudáveis, não tabagistas, não etilistas, não usuários de medicamentos e com estilo de vida sedentário (com a classificação aeróbia regular segundo a *American Heart Association*³⁵).

Os pacientes foram recrutados nos postos de saúde, nos consultórios ou centros médicos especializados, no centro de ecocardiografia do município e no ambulatório de fisioterapia da instituição. No que se refere aos participantes saudáveis, foi feita uma busca nos centros de idosos, grupos da terceira idade e centros médicos.

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica (história clínica atual e pregressa, antecedentes familiares, hábitos de vida, exames físicos) com o cardiologista, pneumologista ou clínico geral; avaliação fisioterapêutica (avaliação postural e provas musculares); avaliação da dispnéia por meio da escala MRC³⁶, 1997) para os pacientes com DPOC e da classificação da NYHA³⁴ para os ICC; exames laboratoriais (hemograma completo, triglicérides, colesterol total e frações, urina tipo I, ácido úrico, creatinina e uréia); espirometria; ECG de 12 derivações; e teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado.

Os voluntários foram informados a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento pós-

informado de participação na pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição sob parecer nº 238/2005 (Anexo A).

Medicações

Os pacientes com DPOC utilizavam rotineiramente broncodilatadores de curta duração (n = 10) e de longa duração (n = 6). Por outro lado, os portadores de ICC faziam uso de beta-bloqueador (n = 8), furosemida (n = 3), digoxina (n = 5), nitratos (n = 2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (n = 7) e ácido acetilsalisílico (n = 2).

Espirometria

As provas de função pulmonar foram realizadas por meio do aparelho da marca *Vitalograph* (modelo *Hand Held 2120, Ennis, Ireland*). Durante o teste de função pulmonar os pacientes permaneceram sentados sendo realizadas às manobras de capacidade vital lenta (CVL) e de capacidade vital forçada (CVF) para determinar o VEF₁ e a razão VEF₁/CVF. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela ATS³⁷. Os valores de referências utilizados foram os de Knudson e colaboradores³⁸. Os resultados obtidos foram expressos em condições BTPS (*Body Temperature Pressure Standard*).

Procedimento experimental

A pesquisa foi realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60% no mesmo período do dia (entre 8h e 12h). Os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com o pessoal envolvido.

Para a véspera e no dia do teste, cada voluntário recebeu as seguintes orientações: evitar consumo de bebidas estimulantes (chá, café, bebidas alcoólicas...), não realizar atividade física, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas). Adicionalmente, aos portadores de DPOC foi

pedido que evitassem a utilização dos broncodilatadores inalatórios 24 horas antes dos procedimentos experimentais. Antes do início das coletas os participantes foram interrogados e examinados - medida da PAS e PAD, FC, ausculta pulmonar e SpO₂ - com a finalidade de conhecer o estado de saúde atual do paciente e certificar se os mesmos obedeceram às orientações prévias.

Inicialmente os voluntários foram mantidos por aproximadamente 10 min em repouso na posição sentada para que a FC atingisse valores basais. Posteriormente, o ECG e a FC instantânea foram coletados durante 10 min na posição sentada em respiração espontânea (RE). Durante a coleta, os voluntários foram orientados a não falar e não se movimentar.

Aplicação da ventilação não-invasiva

A CPAP foi gerada por um ventilador não-invasivo (*Breas PV101, Swenden*) e aplicada via máscara nasal (*Respironics, Murrysville, PA*), com tamanho adequado para cada voluntário e de volume interno de aproximadamente 100 mL. Um circuito corrugado fazia a interface entre o ventilador e a máscara, que estava fixada ao nariz do voluntário por um suporte.

De forma randomizada, a coleta do ECG e da FC instantânea foi realizada em cada uma das seguintes condições: 1) CPAP Sham: com menor nível de pressão positiva fornecido pelo ventilador em cmH₂O; 2) CPAP 5: com pressão positiva de 5 cmH₂O; 3) CPAP 10: com pressão positiva de 10 cmH₂O. Há de ser salientado, que após a randomização, apenas um experimentador conhecia o nível de pressão positiva aplicada; sendo que, nem os pacientes, nem os demais experimentadores que coletavam as variáveis ventilatórias foram informados.

Anterior a coleta dos dados, os voluntários passaram por um processo de adaptação por um período de 5 a 10 min ou até o momento que a frequência respiratória estivesse estabilizada em cada um dos níveis pressóricos citado acima.

Durante todo o procedimento experimental (Figura 1), os participantes foram monitorizados na derivação MC5. O sinal do ECG foi obtido a partir do monitor cardíaco de 1 canal (TC 500, Ecafix, São Paulo, SP, Brasil) e processado por meio de um conversor analógico digital Lab. PC+ (*National Instruments, Co., Austin, TX, EUA*), que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador (*Pentium III*). A FC foi obtida e calculada a partir dos intervalos entre as ondas R (iR-

R) do ECG que foram registrados e armazenados por um *software* específico³⁹. Adicionalmente, adaptado ao orifício de administração do oxigênio da máscara nasal estava o capnômetro (BCI - 1050, *Waukesha, USA*) que fornecia durante todo procedimento experimental, a frequência respiratória e o volume de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂). A SpO₂ foi obtida por meio do oxímetro de pulso (*Oxifast, Takaoka, Brasil*). Estas variáveis foram registradas manualmente a cada 10 s por um dos experimentadores, em todas as coletas, inclusive na RE.

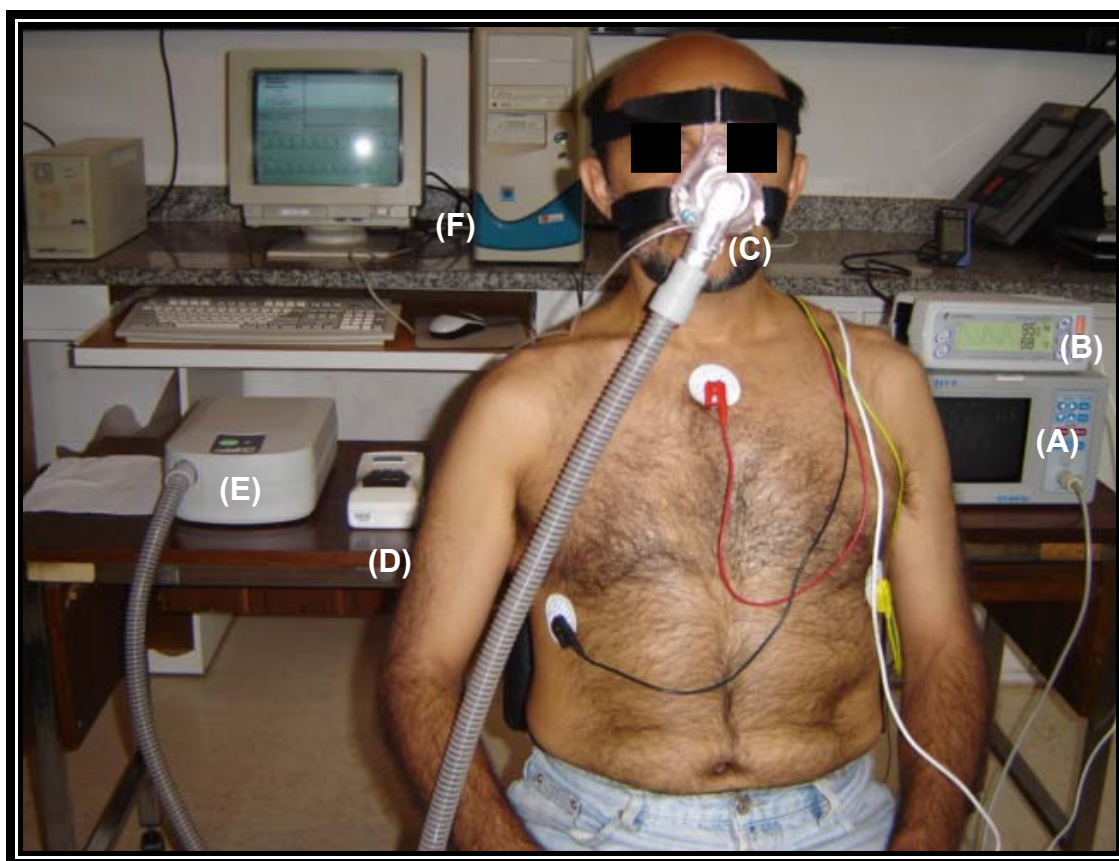


Figura 1. Ilustração do protocolo experimental. A: monitor cardíaco; B: oxímetro de pulso; C: máscara nasal; D: capnômetro; E: ventilador de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP); F: microcomputador para captação e processamento dos dados.

Análise dos dados

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência por meio de uma rotina específica desenvolvida no aplicativo *MatLab* (versão 6.1.450 *Release* 12,1). A seleção do trecho de análise das condições estudadas foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no período de 10 min, onde selecionava-se o período com maior estabilidade do sinal e que apresentasse no mínimo 256 pontos conforme preconizada pelo *Task Force*¹⁵.

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (ms) – correspondente a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um ; e SDNN (ms) – desvio-padrão de todos os iR-R. Já a análise no domínio da frequência (figura 2) consistiu da aplicação da transformada rápida de Fourier aos iR-R da série temporal. Por meio da aplicação deste modelo foram identificadas a densidade espectral total (DET) e suas três bandas de frequência: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF)¹⁵. A figura 2 ilustra o espectro de potência de um paciente com DPOC e outro com ICC. Há de ser enfatizado, que embora as análises no domínio da frequência tenham sido realizadas por meio da transformada rápida de Fourier, nos gráficos, a densidade espectral de potência foi obtida pelo modelo auto-regressivo de *Yule-Walker*, que possibilita uma apresentação mais alisada dos dados.

Em nosso estudo utilizamos as duas bandas de frequência que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal sobre o controle da FC, ou seja, a BF, que corresponde a faixa de 0,04 a 0,15 Hz, atribuída predominantemente a ação simpática e uma menor participação parassimpática e a AF, que corresponde a faixa de 0,15 a 0,4 Hz, atribuída à atividade vagal⁴⁰.

Estes componentes foram determinados em valores absolutos (ms²) e normalizados (un) – obtido pela divisão do componente espectral em questão pela DET, subtraída do componente de MBF e multiplicada por 100. Adicionalmente, os componentes foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência, ou seja, razão BF/AF, refletindo o balanço simpato-vagal. Por fim, os dados obtidos da análise da VFC no domínio do tempo e da frequência foram transformados em valores logarítmicos decimais para o tratamento estatístico.

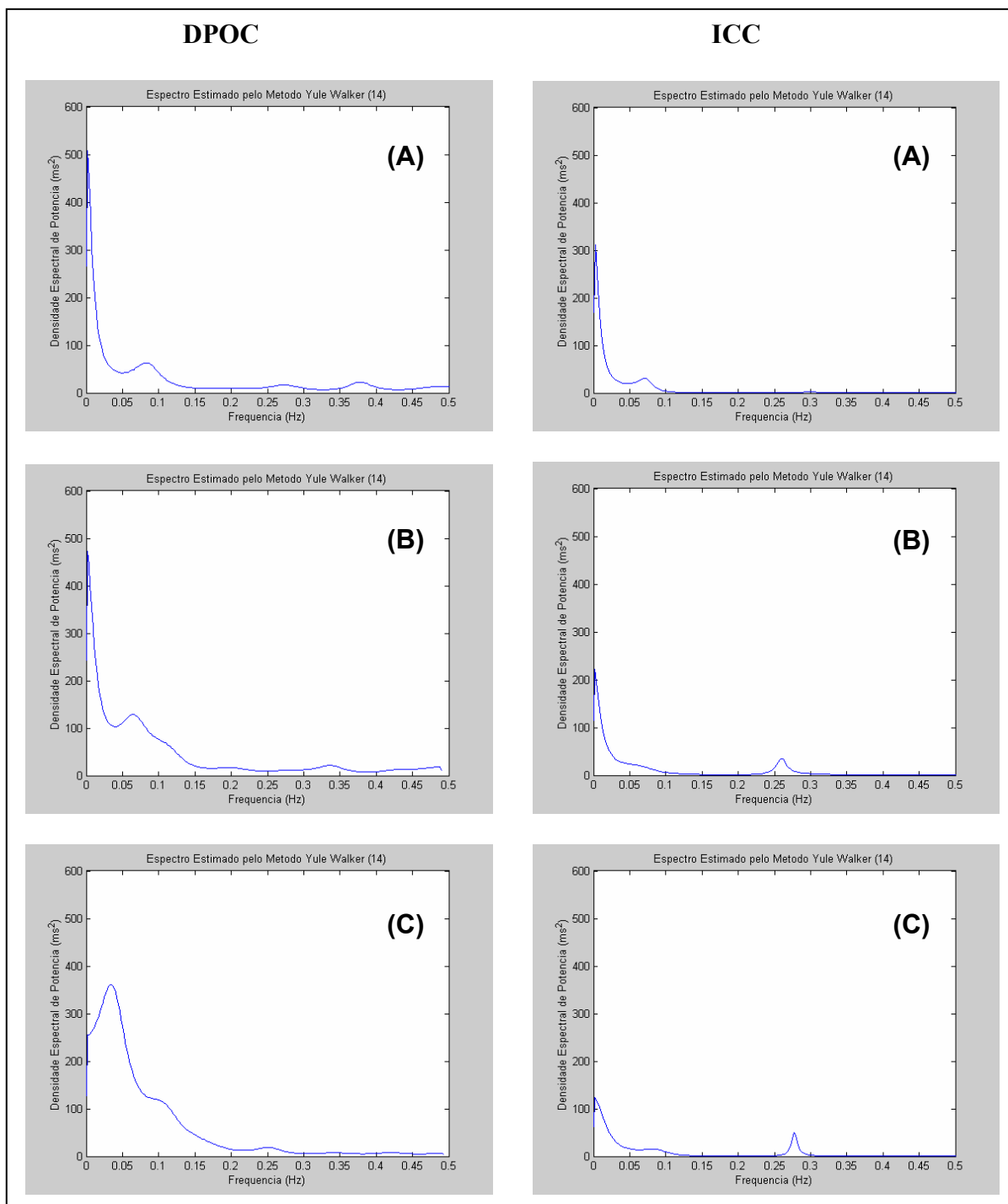


Figura 2. Ilustração da densidade espectral de potência (ms²) obtida por meio do modelo auto-regressivo de *Yule-Walker* de um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outro com insuficiência cardíaca crônica (ICC) nas condições estudadas: (A) CPAP Sham; (B) CPAP 5 cmH₂O e (C) CPAP 10 cmH₂O. Muito baixa freqüência: $\leq 0,04$ Hz; baixa freqüência: 0,04 - 0,15 Hz; e alta freqüência: 0,15 - 0,4 (*Task Force*, 1996).

Análise Estatística

Neste estudo foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que, os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intragrupos (RE vs CPAP Sham vs CPAP 5 vs CPAP 10) foi utilizado o teste ANOVA *one-way* para medidas repetidas com *post-hoc* de *Tukey* e nas comparações intergrupos (DPOC vs ICC vs Controle), ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*. As análises foram realizadas no software *SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Todos os dados foram apresentados em média e desvio padrão.

Resultados

Inicialmente foram recrutados 82 indivíduos, 24 com DPOC, 32 com ICC e 26 saudáveis. No entanto, apenas 28 voluntários foram estudados e os outros foram excluídos por não obedecerem aos critérios de inclusão anteriormente definidos ou por desistência. Diante disso, os selecionados foram subdivididos em três grupos: 10 pacientes com DPOC (GD); 8 pacientes com ICC (GI) e 10 indivíduos saudáveis (GC). Entre os com DPOC, 14 pacientes foram excluídos: 4 com hipertensão arterial não controlada, 3 tabagistas atuais, 2 por emagrecimento repentino e suspeita de neoplasia, 2 não quiseram participar, 1 alcoólatra, 1 abandonou as coletas e 1 por dificuldade de locomoção por dispnéia intensa. Em relação aos pacientes com ICC, 24 foram excluídos: sendo que 6 não possuíam ecocardiograma, 5 não aceitaram participar, 3 apresentavam arritmias ventriculares multifocais que comprometia a coleta da FC instantânea e do iR-R, 2 com hospitalizações no último mês, 2 por estar integrado a mais de três meses a um programa de fisioterapia cardiovascular, 2 com marcapasso de demanda, 1 por apresentar angina instável, 1 por ser tabagista atual, 1 abandonou as coletas e 1 foi a óbito. No que se refere aos indivíduos saudáveis, 16 indivíduos foram excluídos: 7 por apresentarem capacidade aeróbia com classificação boa (da *American Heart Association*) no teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado, 5 com hipertensão arterial, 2 não aceitaram participar dos procedimentos experimentais, 1 com história pregressa de asma e 1

com osteoartrose do joelho direito e dor limitante ao teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado.

A tabela 1 apresenta os dados referentes à idade, características antropométricas e clínicas obtidas antes do procedimento experimental de todos os voluntários estudados. Em relação à idade, estatura e índice de massa corporal (IMC) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com DPOC, ICC e controle. Já para massa corporal, o GD apresentou valores significativamente menores que o GC.

O GD – de acordo com a avaliação da função pulmonar - foi composto por pacientes no estágio moderado da doença (Estágio IIb)². Neste sentido, os valores do VEF₁ e da razão VEF₁/CVF foram significativamente menores que os dos indivíduos saudáveis. Porém, os pacientes com ICC e os participantes do GC apresentaram valores da função pulmonar normais. O grau de dispnéia relativo a capacidade funcional dos pacientes do GD foi verificada pela escala do MRC³⁶, revelando que os voluntários pertenciam às classes I (n = 1), II (n = 3) e III (n = 6).

No entanto, o GI foi composto por pacientes com disfunção sistólica de etiologia idiopática (n = 5) ou em decorrência de infarto do miocárdio (n = 3), com grau leve a moderado da doença e de classe funcional I (n = 1), II (n = 3) e III (n = 3) da NYHA. O grupo de pacientes DPOC e o controle não foi submetido ao exame de ecocardiografia.

De acordo com as escalas específicas de classificação funcional (MRC e proposta pela NYHA), os pacientes de ambos os grupos apresentaram similaridades no grau de dispnéia, isto é, limitação para realizar atividades de vida diária que requer pequenos e médios esforços.

Tabela 1. Idade, característica antropométricas e clínicas dos grupos estudados.

	GD (n = 10)	GI (n = 8)	GC (n = 10)
Idade (anos)	69 ± 9	62 ± 8	64 ± 5
Estatura (m)	1,67 ± 8,96	1,66 ± 0,07	1,71 ± 0,05
Massa corporal (kg)	64,44 ± 8,96	69,55 ± 10,04	74,74 ± 6.34 [‡]
IMC (kg/m ²)	23,21 ± 3,33	24,81 ± 3,47	25,49 ± 1,25
Ecocardiografia			
FE (%)	---	39 ± 9	---
Espirometria			
VEF ₁ (% do predito)	40,98 ± 10,97	81,88 ± 9,13	91,00 ± 20,05 [‡]
VEF ₁ /CVF (%)	58,90 ± 11,86	82,00 ± 4,24	101,25 ± 7,04 [‡]

Valores em média ± DP. GD: grupo com voluntários portadores de DPOC; GI: grupo com voluntários portadores de ICC; GC: grupo de indivíduos saudáveis; IMC: índice de massa corporal; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEF₁: volume expiratório forçado no 1 s; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no 1 s e capacidade vital forçada. [‡]p<0,05: GD vs GC; *p<0,05: GD vs GI; [†]p<0,05: GI vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*).

Na tabela 2 estão apresentados os dados clínicos e da VFC analisada nos domínios do tempo e da frequência durante os procedimentos experimentais. Em relação as variáveis clínicas, nas comparações intragrupos, os testes de ANOVA para medidas repetidas e o *post-hoc* revelaram que, no grupo DPOC, a frequência respiratória foi significativamente menor nas condições onde ocorreu aplicação da CPAP comparativamente a condição de RE. Além disso, a SpO₂ apresentou maiores valores com o aumento dos níveis pressóricos da CPAP (p<0,05). No entanto, o ETCO₂ além de ter apresentado valores significativamente menores durante a aplicação da CPAP, reduziu-se à medida que o nível da pressão positiva foi aumentado. Entre os pacientes com ICC, foi observado apenas redução do ETCO₂ durante a aplicação do CPAP 10 em comparação a RE e Sham. Já os indivíduos do GC mostraram valores significativamente maiores da ETCO₂ durante a RE em comparação a aplicação da CPAP. Além disso, a CPAP de 10 cmH₂O levou a maior redução da ETCO₂ quando comparado ao efeito Sham. Por fim, a PAD dos indivíduos saudáveis reduziu significativamente da RE para as situações Sham e CPAP 5.

Já os dados da FC e sua variabilidade analisados no domínio do tempo, revelaram que a FC dos pacientes com DPOC foi significativamente maior durante a aplicação da CPAP 10 quando comparado às demais situações (RE, Sham e CPAP

5). Adicionalmente, os valores do índice RMSSD foram menores nas condições onde foi realizada a aplicação da CPAP (Sham, 5 e 10) em comparação a RE, bem como, durante a CPAP 10, comparativamente a CPAP 5 ($p < 0,05$). Por outro lado, no grupo GI, SDNN aumentou significativamente durante a aplicação da CPAP 5 e CPAP 10 em comparação a condição de RE. O grupo controle não apresentou diferenças entre as condições estudadas.

As análises realizadas do domínio da frequência no GD mostraram que a banda de AF absoluta apresentou valores significativamente menores durante a aplicação da CPAP 10 comparativamente à RE. Adversamente, a banda BF em unidades normalizadas aumentou significativamente da RE para a CPAP 10. No GI, apenas a DET aumentou do repouso para a aplicação da CPAP 5 e CPAP 10. Já no GC, foi observado aumento da BF, em unidades normalizadas, das condições de RE, Sham e CPAP 5 para CPAP 10.

Nas comparações intergrupos, entre as variáveis clínicas, a SpO_2 dos pacientes com DPOC foram significativamente menores que as de pacientes com ICC e indivíduos saudáveis em todas as condições estudadas. A frequência respiratória foi maior no GD que no GC durante a RE. Já a PAS, mostrou valores significativamente menores em pacientes com ICC em comparação ao GD e GC durante a condição de RE, Sham e CPAP 10.

No domínio do tempo, o GD apresentou maiores valores da FC durante CPAP 5 e CPAP 10 do que o GI e GC. Adicionalmente, os indivíduos saudáveis, apresentaram maiores valores da média do iR-R e do RMSSD que os pacientes com DPOC durante a situação Sham, CPAP 5 e CPAP 10. Não obstante, durante a CPAP 10 foram observados maiores valores do SDNN no GC em comparação ao GD.

A partir da observação das análises no domínio da frequência, foi observado que os pacientes do GD apresentaram menores valores da DET que os voluntários do CG, tanto na condição Sham como durante a CPAP 5 e CPAP 10. Além disso, o GD ainda apresentou valores significativamente menores da BF (unidades absolutas) em RE e na CPAP 10 quando comparado ao GC.

Tabela 2. Comparação dos valores da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos estudados, analisada nos domínios do tempo e frequência durante as condições de respiração espontânea, efeito Sham, CPAP 5 e CPAP 10.

	GD (n = 10)				GI (n = 8)				GC (n = 10)			
	RE	Sham	CPAP 5	CPAP 10	RE	Sham	CPAP 5	CPAP 10	RE	Sham	CPAP 5	CPAP 10
FR (ipm)	18±4	14±4 ^a	15±3 ^b	14±3 ^c	15±2	13±3	13±3	13,3±3	12±3	12±2	13±3	13±3
ETCO ₂ (cmH ₂ O)	35±5	32±5 ^a	29±5 ^{b,d}	27±6 ^{c,e,f}	38±3	35±5	31±6	31±6 ^{c,e,f}	38±4	35±4 ^a	31±6 ^b	30±5 ^{c,e}
SpO ₂ (%)	92±3	94±2 ^a	94±2 ^b	95±3 ^c	96±2 [†]	97±1 [†]	97±1 [†]	97±1 [†]	97±1 [*]	97±1 [*]	97±1 [*]	97±1 [*]
PAS (mmHg)	120±7	118±9	116±9	117±8	106±13 [†]	106±9 [†]	107±8	107±7 [†]	120±8 [‡]	117±9 [‡]	117±9	118±7 [‡]
PAD (mmHg)	72±8	72±8	73±8	74±8	71±10	71±8	70±9	69±9	78±4	74±7 ^a	74±7 ^b	76±5
DT												
Log[FC]	1,86±0,07	1,86±0,07	1,89±0,06	1,92±0,06 ^{c,e,f}	1,82±0,06	1,82±0,04	1,82±0,04 [†]	1,82±0,04 [†]	1,83±0,06	1,82±0,05	1,83±0,05 [*]	1,83±0,06 [*]
Log[IIR]	2,92±0,07	2,89±0,07	2,89±0,07	2,88±0,06	2,94±0,07	2,91±0,04	2,91±0,04	2,90±0,03	2,95±0,06	2,95±0,05 [*]	2,96±0,05 [*]	2,95±0,06 [*]
Log[RMSSD]	1,22±0,17	1,06±0,27 ^a	1,08±0,25 ^b	1,01±0,26 ^{c,f}	1,12±0,10	1,20±0,13	1,22±0,14	1,19±0,19	1,29±0,14	1,36±0,25 [*]	1,34±0,15 [*]	1,30±0,21 [*]
Log[SDNN]	1,33±0,18	1,28±0,28	1,28±0,33	1,23±0,28	1,31±0,06	1,41±0,16	1,44±0,09 ^b	1,48±0,10 ^c	1,46±0,13	1,48±0,19	1,45±0,16	1,47±0,19 [*]
DF												
Log[DET]	2,67±0,37	2,57±0,55	2,57±0,65	2,46±0,57	2,62±0,12	2,81±0,31	2,87±0,19 ^b	2,97±0,20 ^c	2,93±0,26	2,96±0,38 [*]	2,90±0,33 [*]	2,94±0,39 [*]
Log[BFab]	1,84±0,58	1,90±0,69	1,89±0,79	1,89±0,63	2,06±0,20	2,37±0,46	2,29±0,39	2,45±0,40	2,38±0,32 [*]	2,50±0,40	2,41±0,33	2,57±0,41 [*]
Log[AFab]	1,90±0,40	1,62±0,46	1,60±0,49	1,55±0,51 ^c	1,81±0,30	1,90±0,39	1,98±0,37	1,93±0,56	2,17±0,28	2,31±0,54	2,27±0,32	2,10±0,45
Log[BFun]	1,60±0,30	1,80±0,11	1,79±0,16	1,82±0,10 ^c	1,80±0,11	1,82±0,13	1,77±0,16	1,82±0,17	1,76±0,14	1,74±0,17	1,74±0,10	1,86±0,06 ^{c,e,f}
Log[AFun]	1,64±0,30	1,52±0,16	1,49±0,22	1,48±0,19	1,50±0,24	1,36±0,39	1,47±0,38	1,30±0,45	1,55±0,22	1,55±0,28	1,60±0,20	1,39±0,16
Log[BF/AF]	-0,07±0,62	0,28±0,28	0,29±0,38	0,34±0,29	0,26±0,30	0,47±0,52	0,30±0,53	0,52±0,61	0,21±0,36	0,19±0,44	0,14±0,29	0,47±0,22

Dados em média ± DP. GD: grupo com voluntários portadores de DPOC; GI: grupo com voluntários portadores de ICC; GC: grupo de indivíduos saudáveis; RE: respiração espontânea; CPAP 5: pressão positiva contínua nas vias aéreas de 5 cmH₂O ; CPAP 10: pressão positiva contínua nas vias aéreas de 10 cmH₂O; FR: frequência respiratória em incursões por minuto (ipm); ETCO₂: produção de dióxido de carbono no final da expiração; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Log: logaritmos decimais; FC: frequência cardíaca; iR-R: intervalos entre as ondas R do ECG; SDNN: desvio-padrão dos iR-R; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; DET: densidade espectral total; BFab: baixa frequência absoluta; AFab: alta frequência absoluta; BFun: baixa frequência normalizada; AFun: alta frequência normalizada. ^a p<0,05: RE vs Sham; ^b p<0,05: RE vs CPAP 5; ^c p<0,05: RE vs CPAP 10; ^d p<0,05: Sham vs CPAP 5; ^e p<0,05: Sham vs CPAP 10; ^f p<0,05: CPAP 5 vs CPAP 10 (ANOVA para medidas repetidas). * DPOC vs Controle; [†]DPOC vs ICC; [‡] ICC vs Controle (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey).

Discussão

Os principais achados do nosso estudo mostraram que a CPAP foi capaz de favorecer a eliminação de CO₂ de todos os voluntários estudados, mesmo com a atenuação da frequência respiratória dos pacientes com DPOC. Com relação à FC e sua variabilidade, foi observado redução do tônus vagal e aumento da atividade simpática nos pacientes com DPOC e nos indivíduos saudáveis quando submetidos à CPAP. Por outro lado, os pacientes com ICC tiveram sua VFC aumentada durante a aplicação da VNI.

Os pacientes com DPOC envolvidos no estudo foram classificados em estágio moderado da doença, classificação funcional entre I e III da escala MRC, e com a maioria das características antropométricas similares aos indivíduos controles. Embora a massa corporal do GD tenha revelado valores significativamente menores que o GC, ambos eram eutróficos de acordo com a organização mundial de saúde⁴². O GI foi composto por pacientes com grau leve a moderado da doença (FE: 39 ± 9 %), características antropométricas e espirométricas similares ao controle e pertencentes às classes funcionais de I a III da NYHA.

Contudo, o padrão ventilatório de pacientes com DPOC ou ICC é consideravelmente diverso de indivíduos saudáveis. Em ambas as patologias as modificações ventilatórias estão relacionadas com as respostas dos barorreceptores e mecanorreceptores pulmonares a expansibilidade torácica, e de quimiorreceptores aórticos e carotídeos a hipóxia ou a hipercapnia¹. Adicionalmente, durante o sono, a coexistência da doença e da redução na taxa metabólica basal e nas atividades dos mecanismos de controle e retroalimentação respiratórios têm provocado distúrbios mais graves da ventilação como a síndrome da apnéia do sono. Sucessivos períodos de hiperpnéia seguidos por hipopnéia com variação do volume corrente e, eventualmente, períodos de apnéia podem ocorrer⁵⁸.

A aplicação da CPAP tem sido amplamente prescrita para minimizar a insuficiência respiratória provocada por diversas condições em repouso e durante o sono. A pressão positiva impede o colapso precoce dos alvéolos, favorece o maior recrutamento alveolar, minimiza o trabalho dos músculos respiratórios¹⁰, melhora do volume sistólico e da congestão pulmonar em pacientes com ICC quer em vigília ou durante o sono¹³. Embora não possamos afirmar categoricamente que nossos pacientes fossem hipoxêmicos e/ou apresentavam apnéia do sono, que não

foi o foco do nosso estudo, as respostas obtidas a partir de observância da aplicação aguda da CPAP sobre a VFC servirão de subsídio para especulações.

Neste sentido, observamos que todos os voluntários deste estudo se beneficiaram com aplicação aguda da CPAP, que foi capaz de melhorar ventilação pulmonar (redução do ETCO_2) e favorecer a oxigenação. Em especial, os pacientes com DPOC aumentaram a SpO_2 e reduziram a frequência respiratória com a elevação dos níveis de pressão positiva, proporcionando efeitos benéficos mesmo em curto prazo.

Em relação ao controle autonômico da FC durante a aplicação da CPAP, observamos que os pacientes com DPOC apresentaram queda da VFC, com redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática. Nossos resultados são discordantes do recente trabalho de Skiba *et al.*⁵², que avaliou a modulação autonômica da FC de pacientes com DPOC obtida nos últimos 10 min da aplicação da BiPAP por 60 min, com níveis médios de pressão positiva inspiratória na via aérea (IPAP) de 8 cmH_2O e pressão positiva expiratória na via aérea (EPAP) de 4 cmH_2O . Estes autores observaram maiores valores da banda AF, que reflete a predominância parassimpática. No entanto, há de ser ressaltado que em nosso estudo foi feita aplicação da CPAP, que mantém uma pressão positiva única nas vias aéreas; entretanto, na BiPAP, ocorre uma alternância de dois níveis de pressão positiva com os ciclos respiratórios, mantendo curvas de fluxos mais fisiológicas, e assim a atividade autonômica da FC pode ter sofrido essas influências.

Phua *et al.*⁵⁹, observaram que pacientes com DPOC, submetidos à aplicação aguda da BiPAP (IPAP de 18 cmH_2O e EPAP de 4 cmH_2O), apresentaram redução da FC e da PAS, refletindo redução da atividade simpática. Summers *et al.*⁶⁰, também não observou sinais de hiperatividade simpática durante a aplicação da BiPAP (IPAP de 15 e EPAP de 5 cmH_2O) em pacientes com DPOC, na realidade, houve melhora do índice cardíaco e aumento do volume sistólico as custas da queda da FC – embora esta última não tenha mostrado diferença estatística. Por fim, Fietze *et al.*⁶¹ têm relatado que a exposição a níveis moderados de CPAP tem resultado em significativas mudanças no controle neural circulatório, levando a diminuição da FC, redução da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática sobre o nodo sinusal.

Diante de algumas evidências de que o controle autonômico da FC de pacientes com DPOC possa estar predominantemente sobre a influência

parassimpática durante a aplicação da CPAP, poderíamos pressupor que os nossos voluntários apresentaram intolerância a esta modalidade de VNI e assim apresentaram atividade simpática exacerbada; porém, a partir dos dados da frequência respiratória, que não se modificaram entre os níveis de aplicação da CPAP e até mesmo reduziram em relação ao repouso, fica claro para nós que eles apresentaram boa adaptação. Na realidade, em conformidade com alguns autores⁶², nós acreditamos que a explicação dos nossos achados esteja na necessidade do organismo em manter o débito cardíaco mediante a redução do retorno venoso observada durante a aplicação da CPAP, e para isto, ocorre hiperatividade simpática e redução da atuação vagal sobre o nodo sinusal.

Outro aspecto a ser ressaltado, se considerarmos que a atividade parassimpática esteja aumentada sobre o nodo sinusal como está nas vias aéreas²⁰ pela suspensão dos broncodilatadores para captação dos iR-R, a CPAP pode ter reduzido o tônus vagal e propiciando predomínio da atuação simpática de nossos pacientes com DPOC. Neste sentido, podemos sugerir que uma maior estabilidade das vias aéreas pode ter ocasionado em aumento do tempo expiratório e consequentemente redução da frequência respiratória e do aprisionamento aéreo.

Por outro lado, os pacientes com ICC deste estudo apresentaram aumento da VFC com maiores valores do índice SDNN e DET durante a CPAP, refletindo o predomínio da atividade parassimpática. Butler *et al.*⁵⁴ verificaram que pacientes com ICC submetidos à aplicação da CPAP com 10 cmH₂O durante 45 min, apresentaram valores significativamente maiores do índice SDNN em comparação a condição de respiração espontânea.

Por meio de outra variável que refletem os ajustes autonômicos, Kaye *et al.*⁵³, ao estudar o efeito agudo da aplicação da CPAP em 10 cmH₂O sobre o sistema cardiovascular de pacientes com ICC, observaram redução na concentração de adrenalina cardíaca. Todavia, as modificações hemodinâmicas mediada pela aplicação da CPAP em indivíduos com ICC ainda incluem redução do retorno venoso e do volume sistólico, do trabalho respiratório e cardíaco, e consequentemente queda do débito cardíaco e diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo provocada pela redução da pressão transmural^{11,12}. Em um outro estudo de Kaye *et al.*⁶³, foi observado que a aplicação aguda da CPAP com 10 cmH₂O foi capaz de reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio, este fato tem sido atribuído às modificações hemodinâmicas referidas anteriormente e a redução da

atividade simpática. Adicionalmente, os trabalhos^{7,8,13} envolvendo a CPAP no tratamento da apnéia central do sono de pacientes com ICC, têm comprovado que um dos mais importantes efeitos favoráveis da sua aplicação está na redução da atividade simpática que contribui para minimizar o ciclo vicioso da hipersensibilidade ao CO₂ (causa principal da respiração de Cheyne-Stokes).

Em indivíduos saudáveis, não existe consenso em relação aos efeitos da aplicação da pressão positiva sobre o controle autonômico da FC. Fietze *et al.*⁶¹, que também estudaram os efeitos da pressão positiva na atividade baroreflexa em indivíduos saudáveis, verificaram mudanças hemodinâmicas significativas, com aumento dos iR-R, aumento da pressão sanguínea, diminuição da FC e aumento dos componentes de AF da VFC. Garet *et al.*⁶⁴, que avaliaram o controle autonômico da FC de indivíduos saudáveis durante aplicação de uma modalidade ventilatória com pressão de suporte de 10 cmH₂O e EPAP de 6 cmH₂O, revelaram que a VFC mostrou-se aumentada em relação à condição de repouso com respiração espontânea. Diante disso, foi observado aumento da AF (marcador da atividade parassimpática) e redução da BF (relacionada predominantemente a atividade simpática).

Por outro lado, Valipour *et al.*⁶⁵, ao estudarem a VFC em voluntários saudáveis expostos à pressão positiva nas vias aéreas, com níveis de 3 a 20 cmH₂O, observaram diminuição dos componentes de AFun e aumento da razão BF/AF, sinalizando menor atividade parassimpática e maior atividade simpática. Neste contexto, nossos resultados e destes autores⁶² podem sinalizar que os ajustes autonômicos da FC durante a aplicação da CPAP estão estreitamente relacionados aos níveis pressóricos aplicados.

Com relação às comparações entre os grupos estudados, os pacientes com DPOC apresentaram valores menores da SpO₂ e maiores da frequência respiratória e da FC quando comparados aos demais grupos. Neste aspecto, os achados refletem a sobrecarga cardiorespiratória ocasionadas pelas alterações fisiopatológicas da doença na busca da manutenção da homeostasia.

A VFC mostrou-se reduzida entre os pacientes com DPOC quando comparados aos indivíduos saudáveis durante a aplicação da CPAP. Estes achados corroboram com outros autores que estudaram a VFC de pacientes com DPOC^{21,23}. Adicionalmente, os voluntários saudáveis apresentaram maiores valores da BF absoluta em relação aos pacientes com DPOC durante a aplicação da CPAP 10. Tal

resultado seria surpreendente se não fosse sabido que a BF absoluta sofre influências das bandas de MBF - relacionadas com os sistemas de ajuste do controle autonômico de longa duração (como atividade baroreflexa ou catecolaminas circulantes) - bem como, da atividade parassimpática que está na dependência da atividade parassimpática¹⁵.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente, em relação aos pacientes envolvidos no estudo, grupos com maior número de participantes seria ideal para uma representação mais próxima das populações estudadas. Adicionalmente, consideramos que a realização de um exame de ecocardiografia entre os pacientes com DPOC seria importante para a exclusão da coexistência de cor pulmonale ou insuficiência cardíaca direita, bem como da gasometria arterial para caracterizar os pacientes hipoxêmicos e hipercapnêicos. Da mesma forma, a avaliação da função pulmonar completa (volumes estáticos) e do volume corrente seria de especial relevância nos pacientes com DPOC, no entanto, tais mensurações envolvem equipamentos de alto custo que estão disponíveis somente em grandes centros de nosso país.

Em conclusão, os resultados do nosso estudo mostraram que a aplicação aguda da CPAP provocou redução da atuação parassimpática e aumentou da simpática sobre o nodo sinusal de pacientes com DPOC. Nos indivíduos com ICC foi observado aumento da VFC total. Por fim, os voluntários saudáveis mostraram aumento da atividade simpática durante a CPAP. Entretanto, do ponto de vista respiratório, a CPAP possibilitou melhora da ventilação alveolar de todos os voluntários e reduziu a frequência respiratória dos pacientes com DPOC. Estes aspectos têm especial importância para o entendimento dos ajustes cardiorrespiratórios durante a aplicação da pressão positiva nas vias aéreas destes pacientes em intervenções de curto período como nas sessões de fisioterapia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, os nossos resultados permitem concluir que pacientes com DPOC ou ICC apresentaram modificação do balanço simpato-vagal no controle da FC em repouso, durante a M-ASR e mediante a aplicação da CPAP.

O primeiro estudo revelou que a atividade simpática e a parassimpática de pacientes com DPOC e ICC estão reduzidas em repouso, na postura supina e na sentada. Curiosamente, os voluntários com DPOC e ICC apresentaram maior atividade simpática durante a postura sentada. No que se refere a M-ASR, os pacientes apresentaram menor atividade vagal e maior atuação simpática que os indivíduos saudáveis. Adicionalmente, os pacientes com DPOC apresentaram menor modulação autonômica da FC durante M-ASR que os pacientes com ICC.

Neste contexto, por meio da observação do relacionamento das variáveis diagnósticas de ambas as patologias, como o VEF_1 (que reflete o grau de obstrução ao fluxo aéreo) em pacientes com DPOC ou como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com ICC e alguns índices da VFC, especulamos a existência de uma relação significativa entre a gravidade de ambas as patologias e a atividade autonômica da FC.

Por outro lado, o segundo estudo revelou que do ponto de vista respiratório, os efeitos positivos provocados pela CPAP sobre a mecânica respiratória e a dinâmica dos gases foram relevantes. No entanto, com base nos resultados da modulação autonômica, observamos que em pacientes com ICC a CPAP foi capaz de melhorar a modulação autonômica da FC com o aumento da atividade parassimpática. Já os indivíduos DPOC e saudáveis mostraram respostas similares, a CPAP está associada à predominância da atividade simpática no controle da FC.

Diante do exposto, seria pretensioso considerar que os questionamentos acerca do controle autonômico da FC de paciente com DPOC ou ICC em repouso ou durante M-ASR fica completamente estabelecido, até mesmo porque alguns dos nossos resultados foram discordantes de muitos outros trabalhos. No entanto, consideramos que as informações geradas a partir dos nossos estudos serão capazes de favorecer o conhecimento de ambas as patologias e despertar a necessidade de novas investigações.

5. DESDOBRAMENTOS FUTUROS

As alterações cardiorrespiratórias provocadas pela DPOC ou ICC, não estão relacionadas apenas com as disfunções primárias. Os pacientes apresentam uma série de modificações sistêmicas que provocam significativas limitações da qualidade de vida.

A dispnéia aos esforços ou mesmo em repouso é a manifestação mais expressiva das alterações orgânicas^{66,67}. No entanto, ela apenas está integrada a um ciclo vicioso que sempre provoca mais disfunções. As alterações pulmonares e/ou cardíacas levam a alteração na concentração dos gases sanguíneos, que compromete a oxigenação sistêmica, e por sua vez, desencadeiam mecanismos de compensação cardiorrespiratórios para melhorar as trocas gasosas⁶⁸. O metabolismo dos músculos periféricos adapta-se a redução da oferta de oxigênio e, conseqüentemente, tornam-se mais fracos e menos resistentes para desenvolver as atividades de vida diária^{69,70}.

Diante destas considerações, desde o meu ingresso no mestrado, nós nos propusemos a investigar dois recursos terapêuticos rotineiramente aplicados por fisioterapeuta cardiorrespiratório para minimizar as limitações provocadas pela DPOC ou ICC: exercício físico e a aplicação da VNI. Todavia, as avaliações de algumas variáveis cardiorrespiratórias e da modulação autonômica da FC de pacientes com DPOC ou ICC em repouso e durante a aplicação da CPAP apresentadas nesta dissertação, constitui apenas à primeira etapa de um projeto em desenvolvimento.

Neste sentido, a etapa seguinte, será avaliar os efeitos agudos da BiPAP sobre as variáveis cardiorrespiratórias e no controle autonômico da FC de pacientes com os mesmos perfis. Estes dados já foram coletados e processados e o estudo está em fase de finalização. Em seqüência, considerando que os pacientes com DPOC ou ICC apresentam significativas restrições da capacidade física aeróbia, esta em desenvolvimento um estudo com o objetivo de verificar a tolerância ao exercício físico aeróbio submáximo de pacientes de ambas as patologias, por meio da resposta da FC e sua variabilidade, com o suporte ventilatório não invasivo.

Por fim, certos de que a combinação de exercício físico aeróbio e VNI proporcionarão significativa melhora da capacidade aeróbia dos pacientes com DPOC ou ICC, passamos a questionar uma forma adequada de prescrição do exercício. Em conformidade com o princípio da prescrição individualizada do treinamento físico, consideramos que os resultados de testes cardiopulmonares

seriam subsídios seguros para esta intervenção. No entanto, o valor dos equipamentos de ergoespirometria disponíveis no mercado atualmente, não condiz com a realidade financeira da maioria das clínicas e centros de reabilitação fisioterapêuticos. Neste contexto, será desenvolvido um estudo inicial objetivando determinar o limiar de anaerobiose destes pacientes, por meio de metodologias mais simples e pouco onerosa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Dyspnea - mechanism, assessment and management: a consensus statement. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 159, 321-340, 1999.
2. PAUWELS, R.A *et al.* GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 163, n. 5, p. 1256- 1276, 2001.
3. SIAFACAS, N. M. *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. **Eur. Respir. J.**, v. 8, p. 1398-1420, 1995.
4. LEUNG, R.S.; BRADLEY, T.D. Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during Cheyne-Stokes respiration. **J. Electrocardiol.**, v. 36, p. 213-7, 2003.
5. PONIKOWSKI, P. *et al.* Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 104, p. 544-549, 2001.
6. KRIEGER, A.C. Pertubação respiratoria em doença pulmonary obstrutiva cronica, **J. Bras. Pneum.**, v. 31, n. 2, p. 162-172, 2005.
7. BRADLEY, T.D.; FLORAS, J.S. Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive Sleep Apnea. **Circulation**, v. 107, p. 1671-1678, 2003.
8. BRADLEY, T.D.; FLORAS, J.S. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. **Circulation**, v. 107, p. 1822-1826, 2003.
9. VITACCA, M.; NAVA S.; CONFALIONIERI M. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 118, p. 1286-1293, 2000.
10. EBEO, C.T. *et al.* The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity. **Resp. Med.**, v. 96, n. 9, p. 672-676, 2002.
11. NAUGHTON, M.T. *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive hear failure. **Circulation**, v. 91, p. 1725–1731, 1995.
12. YAN, A.T.; BRADLEY, D.; LIU, P.P. The Role of Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Congestive Heart Failure. **Chest**, v. 120, p. 1675 – 1685, 2001.
13. ARZT, M. *et al.* Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. **Chest**, v. 127, p. 794-802, 2005
14. HALLIWILL, J.R.; MORGAN, B.J.; CHARKOUDIAN, N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in human. **J. Physiol.**, v. 552, p. 295-303, 2003.

15. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.
16. MAKIKALLIO, T.H. *et al.* Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Cardiac electrophysiology review**, v. 6, p. 250-255, 2002.
17. SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss. Med. Wkly.**, 134: 514-522, 2004.
18. LONGO, A.; FERREIRA, D.; CORREIA, M.J. Variabilidade da frequência cardíaca. *Revista Portuguesa da Cardiologia*, v.14, n.3, p. 241-262. 1995.
19. DE BURGH DALY M (1986). Interactions between respiration and circulation. In: Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG and Geiger SR (Editors), *Handbook of Physiology*. The Respiratory System, Section 3. American Physiological Society. Bethesda. MD.
20. VOLTERRANI, M. *et al.* Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v. 106, p. 1432-1437, 1994.
21. SCALVINI, S. *et al.* Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur. Respir. J.**, v. 13, p. 119-124, 1999.
22. STEWART, A.G.; WATERHOUSE, J.C.; HOWARD, P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. **Respir. Med.**, v. 89, p. 79-84, 1995.
23. CHEN, W.L.; CHEN, G.Y.; KUOA, C.D. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir. Med.**, v. 100, n. 9, p. 1547-1553, 2006.
24. VAN DE BORNE, P. *et al.* Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. **Circulation**, v. 95, p. 1449-1454, 1997.
25. PONIKOWSKI, P. *et al.* Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart rate failure. **Circulation**, v. 96, p. 2586-2594, 1997b.
26. MORTARA, A. *et al.* Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measure of heart rate variability. **Circulation**, v. 96, p. 246-252, 1997.
27. MUSIALIK-LYDRA, A.M.; SREDNIAWA, B.; PASYK, S. Heart rate variability in heart failure. **Kardiol. Pol.**, v. 58, n.1, p.10-13, 2003.

28. TULPPO, M.; HUIKURI, H.V. Origin and significance of heart rate variability. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 43, n. 12, p. 2278-2280, 2004.
29. ROSEN, S.D. *et al.* Is central nervous system processing altered in patients with heart failure? **Eur. Heart J.**, v. 25, p. 952-962, 2004.
30. GROSSMAN, P.; WILHELM, F.H.; SPOERLE, M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control and daily activity. **Am. J. Physiol.**, v. 287, p. H728-H734, 2004.
31. CARRASCO-SOSA, S. *et al.* Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 95, p. 265-275, 2005.
32. KATONA, P.G.; JIH, F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. **J. Appl. Physiol.**, v. 39, p. 801-805, 1975.
33. HAYANO, J. *et al.* Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. **Am. J. Physiol.**, v. 267, p. H33-H40, 1994.
34. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9^a ed. Boston: Little Brown, 1994.
35. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). Exercise Testing Task Force Members: Guidelines for Exercise Testing. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 8, p. 725, 1986.
36. FERRER, M. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and healthy-related quality of life. **Ann. Intern. Med.**, v. 127, p. 1072-1079, 1997.
37. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994 update. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 152, p. 1107-1136, 1995.
38. KNUDSON, R.J. *et al.* Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 127, p. 725-734, 1983.
39. SILVA, E. *et al.* Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. **Phys. Med. Biol.**, v. 39a, p. 409, 1994.
40. PYETAN, E. *et al.* Parametric description of cardiac vagal control. **Autonomic neurosci.**, v. 109, p. 42-52, 2003.
41. O'BRIEN, I.A.; O'HARE, P.; CORRALL, R.J.M. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. **Br. Heart J.**, v. 55, p. 348-354, 1986.
42. World health organization. Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva, 1990. (Technical Report Series 797).

43. STEIN, P.K.; NELSON, P.; ROTTMAN, J.N. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ α 1-antitrypsin deficiency. **Chest**, v. 113, p. 327–333, 1998.
44. GUZZETTI, S. *et al.* Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. **Autonomic Neurosci.**, v. 86, p. 114–119, 2000.
45. SAUL, J.P. *et al.* Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. **Am. J. Cardiol.**, v. 16, p. 1292–1299, 1988.
46. GOLDSMITH, R.L. *et al.* Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. **Am. J. Cardiol.**, v. 80, p. 1101-1104, 1997.
47. FLAPAN A.D. *et al.* Effects of digoxin on time domain measures of heart rate variability in patients with stable chronic cardiac failure: withdrawal and comparison group studies. **Int. J. Cardiol.**, v. 59, n.1, p. 29-36, 2007.
48. STRATTON, J.R. *et al.* Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 41, n. 11, p. 2077-83, 2003.
49. PAGANI, M. *et al.* Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 59, p. 125–132, 1996.
50. GIARDINO, N.D.; CHAN, L.; BORSON, S. Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. **Appl. Psychophysiol. Biofeedback**, v. 29, n. 2, p. 121-133, 2004.
51. HIRSCH, J.A.; BISHOP, B.T. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. **Am. J. Physiol.**, v. 51, n. 3, p. 634-640, 1994.
52. SKIBA, P. *et al.* Blood pressure and heart rate variability response to noninvasive ventilation in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Physiol. Res.**, 2007 (no prelo).
53. KAYE, D.M. *et al.* Acute Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Sympathetic Tone in Congestive Heart Failure. **Circulation**, v. 103, p. 2336-2338, 2001.
54. BUTLER, G.C. *et al.* Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 25, p. 672–679, 1995.
55. MENDES, R.G. *et al.* A influência das técnicas de intervenção fisioterapêutica e da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no pós-operatório de cirurgia cardíaca. **Rev. Bras. Fisiot.**, v. 9, n. 3, p. 297-303, 2005.
56. BORGHI-SILVA, A. *et al.* Efeitos agudo da aplicação do BiPAP sobre a tolerância ao exercício físico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Rev. Bras. Fisiot.**, v. 9, n. 3, p. 273-280, 2005.

57. COSTA, D. *et al.* Influencia da ventilação não invasiva por meio do BiPAP sobre a tolerância ao exercício físico e força muscular respiratória em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, v. 14, n. 3, s.p., 2006.
58. American Academy of sleep medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurements techniques in clinical research. **Sleep**, v. 22, p. 667-689, 1999.
59. PHUA, J. *et al.*, Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors failure. **Intensive Care Med.**, v. 31, p. 533-539, 2005.
60. SUMMERS, R.L.; PATCH, J.; KOLB, J.C. Effect of initiation of noninvasive bi-level positive airway pressure on haemodynamic stability. **Eur. J. of Emerg. Med.**, v. 9, p. 37-41, 2002.
61. FIETZE, I. *et al.* Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. **J. Appl. Physiol.**, v. 96, p.1155-1160, 2004.
62. FRAZIER, S.K.; MOSER, D.K.; STONE, K.S. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. **Biol. Res. Nurs.**, v. 2, n. 3, p. 167-174, 2001.
63. KAYE, D.M.; MANSFIELD, D.; NAUGHTON, M.T. Continuous positive airway pressure decreases myocardial oxygen consumption in heart failure. **Clinical Science**, v. 106, p. 599-603, 2004.
64. GARET, M. *et al.* Modulations of human autonomic function induced by positive pressure-assisted breathing. **Clin. Physiol. Funct. Imaging**, v. 26, p. 15–20, 2006.
65. VALIPOUR, A. *et al.* Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure. **J. Appl. Physiol.**, v. 99, n.6, 2005.
66. MACNEE, W.; CALVERLEY, P.M.A. Chronic obstructive pulmonary disease: management of CORD. **Thorax**, v. 58, p. 261-265, 2003.
67. KATTAUNEN, A. *et al.* Impact on cardiovascular disease on activity limitations and need for help among older persons. **J. Clin. Epidem.**, v. 57, p. 82-88, 2004.
68. HOO, G.W.S. Nonpharmacologic adjuncts training during pulmonary rehabilitation: the role supplemental oxygen and noninvasive ventilation. **J. Rehab. Res. Develop.**, v. 40, n. 5, p. 81-98, 2003.
69. GOSKER, H.R. *et al.* Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or CORD. **Chest**, v. 123, p. 1416-1424, 2003.

70. MALAGUTI, C. *et al.* Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD. **Eur. J. Appl. Physiol.**, n. 98, p. 482-488, 2006.

7. APÊNDICES

APÊNDICE A – *Abstract* do ESTUDO I
Artigo submetido ao corpo editorial de um periódico internacional

“THE HEART RATE AUTONOMIC CONTROL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS ON THE REST AND DURING RESPIRATORY SINUSAL ARRHYTHMIA MANEUVER”

Reis, M.S.¹; Deus, A.P.¹; Simões, R.P.¹; Aniceto, I.A.V.²; Toledo, C.F.³; Martins, L.E.B.⁴; Catai A.M.¹ and Borghi-Silva, A.¹.

1. Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico / Departamento de Fisioterapia / Universidade Federal de São Carlos (UFSCar); 2. Unidade Saúde-Escola / Universidade Federal de São Carlos (UFSCar); 3. Departamento de Genética / Universidade; 4. Faculdade de Educação Física / Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the heart rate (HR) autonomic modulation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients as well as chronic heart failure (CHF) patients on the rest as well during the respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA); and to correlation the HR autonomic modulation and seriousness levels of both pathologies. Twenty-seven male volunteers were subdivided in three groups: ten presented COPD (69±9 years); seven presented CHF (62±8 years) and; ten were healthy with 64±5 year-old (control). When resting, the three groups' electrocardiography signal was obtained in three conditions: 1) lying position for 15 min; 2) lying position during the M-RSA for 4 min; and 3) sitting position for 15 min. The data was analyzed by the time and the frequency domain. Regarding the M-RSA indexes, the expiratory/inspiratory ratio (E/I) and the inspiratory/expiratory difference ($\Delta I/E$) were calculated. The main results showed that the CHF and the COPD patients presented lower E/I ratio values and $\Delta I/E$ values, when compared to control group. Strong correlations were observed between the forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and the RMSSD ($r=-0,73$) and between the FEV_1 and the BF absolute ($r=-0,71$) in the COPD patients. At same, strong correlations were observed between the ejecting fraction and the RMSSD ($r=0,83$) in CHF patients. Concluding, the results of this study suggest that both, the COPD and the CHF patients, presented parasympathetic activity reduction and there is a relation between the seriousness levels of both pathologies and the HR autonomic activity.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, heart rate variability, respiratory sinusal arrhythmia.

APÊNDICE B – *Abstract* do ESTUDO II
Artigo que será submetido ao corpo editorial de um
periódico internacional

“THE ACUTE EFFECTS OF THE CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN THE HEART RATE AUTONOMIC CONTROL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS”

Reis, M.S.¹; Deus, A.P.¹; Simões, R.P.¹; Negrini, F.²; Catai, A.M.¹; Borghi-Silva, A.¹

1. Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico / Departamento de Fisioterapia / Universidade Federal de São Carlos (UFSCar); 2. Faculdade de Fisioterapia / Universidade de Araraquara (UNIARA).

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the acute continuous positive pressure airway over the heart rate (HR) autonomic control and the respiratory variables behavior in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients as well as chronic heart failure (CHF) patients. Twenty-eight male volunteers were sub-divided in three groups: ten presented COPD (69±9 years); eight presented CHF (62±8 years) and; ten were healthy with 64±5 year-old (control). The electrocardiography signal was obtained for 10 min in the sitting position with spontaneous breath (SB) and following randomly conditions: CPAP Sham, CPAP 5, and CPAP 10 cmH₂O. Additionally, the breath rate, the end-tidal of carbon dioxide, and the peripheral oxygen saturation were obtained. The HR and its variability data were analyzed by the time (RMSSD and SDNN indexes) and the frequency domain, in total power (TP), low (LF) and high (HF) frequency – absolute (ab) and normalized (nu) units, and the LF/HF ratio. The main results showed that COPD group were significantly lower values of the RMSSD index in the Sham (1.06), CPAP 5 (1.08), and CPAP 10 (1.01) than SB (1.22). In addition, they presented increased in the LFnu (1.60 vs 1.82) and decreased in the HFab (1.90 vs 1.55) from the SB to CPAP 10. The CHF group RMSSD index and TP increased to SB (1.31 and 2.62) to CPAP 5 (1.44 and 2.87) and the CPAP 10 (1.48 and 2.97), respectively. Concluding, the CPAP caused modification in the HR autonomic control and improvement in the alveolar ventilation of COPD, CHF patients and healthy individuals.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, heart rate variability, continuous positive airway pressure.

APÊNDICE C – *Abstract* do artigo “Effect of bi-level positive airway pressure on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients”. Artigo submetido ao corpo editorial de um periódico internacional

“EFFECT OF BI-LEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON HEART RATE VARIABILITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS”

Borghi-Silva, A.¹; Reis, M.S.¹; Mendes R.G.¹; Pantoni, C.B.F.¹;
Martins L.E.B.³, Costa D.²; Catai AM¹.

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico - Departamento de Fisioterapia. Universidade Federal de São Carlos, SP, Brasil; 2. FACIS, Universidade Metodista de Piracicaba, SP, Brasil. 3. Laboratório de Fisiologia do Exercício, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the heart rate variability (HRV) in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients (COPD) and healthy sedentary men matched-aged during spontaneous breathing (SB) and compare with bi-level positive airway pressure (BiPAP). Thirteen male patients with COPD (median:70 years) with forced expiratory volume on first second <50% of predicted; and eight healthy male control group (CG) (68.5 years) were evaluated in two conditions: 1) during SB; and 2) BiPAP application, with inspiratory levels between 12-14cmH₂O and expiratory levels between 4-6cmH₂O, according comfort and compliance of volunteers. Peripheral oxygen saturation (SpO₂), end-tidal of carbon dioxide (ETCO₂), systolic blood pressure (SBP) and respiratory rate (RR) and R-R interval was obtained. The HRV was analyzed by time (TD) and frequency domain (FD) methods. Significant reduction of ETCO₂ and SBP in both groups was observed during BiPAP ventilation when compared with SB and significant increase of SpO₂ only in COPD. The COPD patients presented reduction in TD index when compared with CG (10.15 vs. 10.42 ms with p<0.05) during SB. In addition, the COPD patients presented significant reduction on LF (44.21 vs. 146.74) and HF (23.28 vs. 74.32 ms²) absolutes values during SB when compared with CG and during BiPAP application only the LF absolutes values (18.96 vs. 67.59 ms²). We conclude that COPD patients have reduction in HRV when compared with healthy subjects. Additionally, acute BiPAP application with moderate inspiratory-expiratory levels produced significant improvement of gas exchange without alterations of cardiac autonomic modulation.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, bi-level positive airway pressure, heart rate variability.

APÊNDICE D – *Abstract* do artigo “Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica”.
Artigo aceito para publicação na Revista Brasileira de Fisioterapia (v. 11, n. 1, p. 35-41, 2007).

“ESTUDO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM REPOUSO DE PACIENTES IDOSOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA”

Pantoni, C.B.F.¹; Reis, M.S.¹; Martins, L.E.B.²; Catai, A.M.¹; Costa, D.^{3,4}; Borghi-Silva, A.¹.

1. Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico / Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular / UFSCar, São Carlos - SP; 2. Faculdade de Educação Física/ UNICAMP/ Campinas – SP; 3. Faculdade de Ciências da Saúde / UNIMEP / Piracicaba - SP. 4. Laboratório de Espirometria e Eletromiografia / UFSCar / São Carlos - SP.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e de idosos saudáveis frente à mudança postural. Métodos: Foram estudados 9 indivíduos com DPOC (70 anos) e 8 saudáveis (68 anos). A frequência cardíaca e os intervalos R-R (iR-R) do eletrocardiograma foram registrados durante 360 s nas posturas supina e sentada. A VFC foi analisada no domínio do tempo (DT) (índice RMSSD- raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos e SDNN- desvio padrão da média dos iR-R normais em ms) e no domínio da frequência (DF), pelas bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF) em unidades absolutas (ua) e normalizadas (un), e da razão BF/AF. Para análise intergrupo e intragrupo foram utilizados os testes de *Mann-Whitney* e *Wilcoxon*, respectivamente, com nível de significância de $p < 0,05$ (valores em mediana). Resultados: No DT, o grupo controle (GC) apresentou valores significativamente maiores do RMSSD (14.6 *versus* 8.3ms) e SDNN (23.0 *versus* 13.5ms) na postura sentada, quando comparado ao grupo DPOC (GD). No DF, o GC apresentou valores significativamente maiores dos componentes de AF, na posição supina (39.0 *versus* 7.8 ua) e dos componentes de BF (146.7 *versus* 24.4 ua) e AF (67.6 *versus* 22.7 ua), na posição sentada, bem como do espectro total de potência (552.5 *versus* 182.9ms²). Conclusão: Pacientes portadores de DPOC apresentaram redução da VFC com diminuição da atividade simpática e vagal, e não apresentaram ajustes autonômicos frente à mudança postural, assim como os idosos saudáveis.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, sistema nervoso autônomo, condição de repouso.

8. ANEXOS

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**

Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676

Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110

Fax: (016) 3361.3176

CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil

propg@power.ufscar.br - www.propg.ufscar.br

CAAE 0060.0.135.000-05

Título do Projeto: Efeitos da aplicação da ventilação não invasiva em repouso e durante exercício físico dinâmico sobre as variáveis cardiorespiratórias de pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Michel Silva Reis, Audrey Borghi Silva (orientadora)

Parecer Nº 238/2005

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

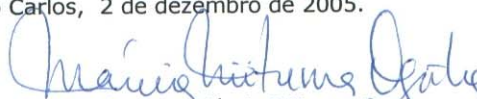
2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: O projeto consiste em relevante contribuição à área em que os pesquisadores já possuem acumulada experiência (pois são procedimentos executados cotidianamente nas atividades de ensino e pesquisa). Contempla as exigências da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 2 de dezembro de 2005.


Prof. Dra. Márcia Niituma Ogata
Coordenadora do CEP/UFSCar

Anexo B – Carta de Submissão do Estudo I



michelsilre@hotmail.com

Impresso: terça-feira, 6 de fevereiro de 2007 16:52:20

De: Brazilian Journal of Medical and Biological Research <bjournal@terra.com.br>
Enviado: sexta-feira, 19 de janeiro de 2007 11:54:04
Para: "Michel Reis" <michelsilre@hotmail.com>
Assunto: Re: Submissão do manuscrito: The heart rate autonomic control...

Ref. MS 6773 "THE HEART RATE AUTONOMIC CONTROL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS ON THE REST AND DURING RESPIRATORY SINUSAL ARRHYTHMIA MANEUVER"

Prezada Dra. Michel Silva Reis,

Temos a satisfação de comunicar a V.Sa. o recebimento do artigo acima mencionado.

Atenciosamente,

Ricardo Wesley Martins
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
Av. Bandeirantes 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil
fax: 55+16-3633-3825
E-mails: bjournal@fmrp.usp.br
bjournal@terra.com.br
***On Line Version* - <http://www.bjournal.com.br/>**
www.scielo.br/bjmr

No virus found in this outgoing message.

Checked by AVG Free Edition.

Version: 7.1.410 / Virus Database: 268.16.11/627 - Release Date: 1/15/2007

**Anexo C – Carta de submissão do artigo
“Effect of bi-level positive airway pressure
on heart rate variability in chronic
obstructive pulmonary disease patients”.**



michelsilre@hotmail.com

Impresso: terça-feira, 6 de fevereiro de 2007 16:38:47

De: Audrey <audrey@power.ufscar.br>
Enviado: terça-feira, 28 de novembro de 2006 11:03:43
Para: "Brazilian Journal of Medical and Biological Research" <bjournal@fmrp.usp.br>
Cc: Renata Gonçalves Mendes <mendesrenatag@yahoo.com.br>, "Michel Reis" <michelsilre@hotmail.com>, "Audrey" <audreybs@uol.com.br>
Assunto: Re: Submissão de artigo

 Anexo: ManuscritoMS6515-28-11-2006.doc (0.11 MB), MS6515-RespostaaosRevisores-28-11-2006.doc (0.04 MB)

Ao Sr Editor Chefe

Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Estamos encaminhando para apreciação dos revisores as correções do manuscrito de numero MS6515. Segue em anexo a carta resposta e manuscrito corrigido em arquivos separados, contendo as correções em amarelo. Por gentileza, acusem o recebimento deste e-mail.

Cordialmente,

Profª Drª Audrey borghi e Silva

Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico

Departamento de Fisioterapia

Universidade Federal de São Carlos.

Anexo D – Carta de aceite do artigo “Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica”.

revista brasileira de
fisioterapia

REVISTA BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA
Rod. Washington Luis, Km 235 Caixa Postal 676 CEP 13565-905 São Carlos - SP
Telefone: (16) 3351 8755 E-mail: rbfiso@power.ufscar.br

RBF 166. 2006

São Carlos, 19 de outubro de 2006.

Ref. Manuscrito 28/ 2006 – Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica de Pantoni, CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D e Borghi-Silva A.

Prezados Senhores

Informamos V.Sas. que o artigo acima foi aceito em 28/09/2006 para publicação na Revista Brasileira de Fisioterapia, volume 11.1(2007).

Atenciosamente.



Dormélia Pereira Cazella
Secretária Executiva
Revista Brasileira de Fisioterapia