

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA – CIÊNCIAS MÉDICAS**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA, DURANTE O SONO, EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
ANEMIA FALCIFORME**

SUELI DA ROCHA FALCÃO

**BRASÍLIA- DF
2008**

SUELI DA ROCHA FALCÃO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA, DURANTE O SONO, EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação da Faculdade de Medicina-
Ciências Médicas da Universidade de
Brasília, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tavares

Brasília-DF
2008

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA – CIÊNCIAS MÉDICAS

SUELI DA ROCHA FALCÃO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DA
FREQUÊNCIA, DURANTE O SONO, EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação da Faculdade
de Medicina-
Ciências Médicas da Universidade de
Brasília, para obtenção do título de mestre.**

Brasília, 22 de fevereiro de 2008

Banca examinadora

Orientador- Prof. Dr. Paulo Tavares

Membro da banca – Prof. Dr. Isis Maria Quezada Soares Magalhães

Membro da banca – Prof. Dr. Evandro César Vidal Osterne

Suplente – Paulo Roberto Margotto

Ao meu marido Guti, que em toda a minha caminhada sempre esteve ao meu lado na condição de parceiro, amigo e amante, dedico-lhe este trabalho e agradeço por tê-lo como companheiro.

*Aos meus queridos pais, Odir e Alda,
por todo carinho e amor que me dedicaram e pela minha
formação pessoal e profissional.*

*Aos meus amados filhos, Brenda
e Rafael, que este trabalho lhes sirva de exemplo em suas vidas,
para que alcancem seus objetivos com determinação e dignidade.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos participantes portadores de Anemia Falciforme e seus pais que gentilmente permitiram que este trabalho se realizasse.

Ao Professor Doutor Paulo Tavares, primeiramente por me permitir conhece-lo e desfrutar do seu convívio, cuja presença é suave e doce, e por me apoiar e confiar no meu poder de superação, frente aos obstáculos dessa trajetória. Enfim, por todo aprendizado pessoal e científico que recebi e levarei por toda a minha vida.

À Professora Doutora Isis Maria Quezado Magalhães que consentiu com o recrutamento dos pacientes por ela acompanhados, no Hospital de Apoio de Brasília.

À amiga Professora Doutora Lislie Capoulade que permitiu, que eu compartilhasse com os pacientes de sua tese na realização desta.

Ao Professor Doutor Carlos Alberto de Assis Viegas por ter gentilmente permitido a realização dos exames

polissonográficos da presente pesquisa no laboratório do sono do departamento de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília.

Ao colega Doutor Pedro Nery que gentilmente me cedeu o gravador de holter para a realização desse trabalho.

Ao colega Doutor Anderson Santos Horta, que permitiu a utilização do analisador de holter no departamento médico da Câmara dos Deputados de Brasília.

Às técnicas de polissonografia do Hospital Universitário de Brasília, que receberam-nos e aos pacientes de forma carinhosa e acolhedora.

**A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original**

Albert Einstein

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	vi
Lista de abreviaturas.....	xi
Resumo.....	xii
Summary	xiv

INTRODUÇÃO

1.1. Anemia Falciforme.....	16
1.2. Controle autonômico cardíaco.....	20
1.3. Anemia Falciforme e disfunção autonômica cardíaca...23	
1.4. Sono e sistema autonômico.....	24
1.5. Variabilidade da frequência cardíaca.....	27

2. OBJETIVOS

Gerais.....	29
Específicos	29

3. INDIVÍDUOS E MÉTODOS	
Indivíduos.....	30
Delineamento do estudo.....	31
Análise estatística.....	34
Aspectos éticos.....	35
4. RESULTADOS	
Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca durante os estágios do sono.....	37
Saturação de oxigênio e Sono.....	40
Saturação de oxigênio e variabilidade da frequência cardíaca.....	41
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO.....	48
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
8. ANEXOS.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AF- Anemia Falciforme

HbS- Hemoglobina S

HbF- Hemoglobina Fetal

HbA- Hemoglobina A

SNA- Sistema Nervosa Autônomo

SNC- Sistema Nervosa Central

REM- Rapid Eyes Movement- Movimento Rápido Dos Olhos

VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca

ms- Milissegundos

nu- unidade normalizada

Hz- Hertz

MBF- Muito Baixa Frequência

BF- Baixa Frequência

AF- Alta Frequência

BF/AF- Relação Baixa/Alta Frequência

RESUMO

O estudo teve como objetivo analisar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), durante o sono em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme (AF). Quarenta e quatro pacientes, com idade média de 13.7 anos foram submetidos à polissonografia e monitorização cardíaca pelo sistema holter para avaliar a VFC durante a noite. Ambos os equipamentos foram sincronizados, para permitir análise simultânea. A potência espectral total, os componentes de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e a relação BF/AF, BF e AF normalizada foram analisadas durante a vigília, fase 4 do sono e REM. Níveis de saturação de O₂ e hemoglobina foram analisados e correlacionados com a VFC. Ocorreu uma variação na potência espectral total (P_{total}) em relação aos estágios do sono, sendo que na fase REM o valor foi significativamente mais elevado que na fase 4 do sono ($p=0,005$) o que vem em concordância com dados da literatura para indivíduos normais. O componente AF(nu) no estágio 4 apresentou um significativo aumento quando comparado a vigília ($p=0,019$), correspondendo a aumento da atividade parassimpática, o que é encontrado em indivíduos normais. A relação AF/BF não alcançou níveis de significância estatística entre os estágios do sono, mas manteve-se elevada em todos os estágios. Com o objetivo de enriquecer o estudo, comparamos nossos resultados com os valores encontrados pelo Dr Finley em indivíduos normais, com idades similares (sob autorização prévia) e observamos uma redução significativa da relação BF/AF no estágio REM do sono, que pode caracterizar diminuição da atividade simpática.

Os componentes AF e BF atingiram seus valores mais elevados no estágio REM, e BF(nu) manteve-se elevado em todos os estágios do sono, porém sem significado estatístico. Baixos níveis de saturação de oxigênio estiveram presentes durante todos os estágios do sono (média acordado- 87.76, estágio 4- 86.52, REM- 87.85), sem apresentar significância estatística entre os estágios do sono e a VFC.

Os indivíduos portadores de AF não apresentaram as variações na análise espectral, nos diferentes estágios do sono, como os indivíduos normais. O predomínio da atividade simpática em todos os estágios do sono e a redução dos valores da relação BF/AF no estágio REM sugerem perda da capacidade de regulação autonômica do coração com comprometimento do ritmo circadiano.

SUMMARY

Objectives – To analyze the autonomic nervous system behavior, through HRV, during sleep, in children and adolescents with sickle cell disease (SCD).

Methods - Forty four SCD patients, mean age 13.7 were submitted to polysomnography and Holter monitoring to assess HRV during the night. Both equipments were synchronized, to allow for simultaneous analyzes. The total spectrum power, low frequency (LF), high frequency (HF) component and LF/HF ratio, LF, HF normalized units were evaluated wakefulness, stage 4 and REM sleep. Oxygen saturation and hemoglobin level were check out and correlated with the HRV.

Result – The individual sleep stages differed in total spectrum power. Its values were significantly higher in the REM stage than in stage 4 ($p=0,005$). There was a significant increase in HF (nu) at stage 4 when compared to wakefulness ($p=0,019$). The LF/HF ratio did not reach statistical significance between stages of sleep, but there was an uncommon decrease at the REM stage. The LF and HF components reached their highest values at REM stage, and LF (nu) was kept elevated in all stages of sleep, but without statistic significance. Low level of oxygen saturation was present in all sleep stages (mean at wakefulness-87.76, stage 2- 87.41, stage4 - 86.52, REM - 87.85), without significance between stages of sleep and HRV.

Conclusion – SCD patient shown predominance of sympathetic activity in all stages of sleep, and loss of regulation capacity of the autonomic nervous system. The shift in

spectral analyze, which occurs at different sleep stages in health subjects, did not occur in patient with SCD.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Anemia Falciforme

Histórico

A anemia falciforme surgiu provavelmente a milhares de anos, na Ásia menor. Acredita-se que tenha ocorrido uma mutação genética natural para o gene S da hemoglobina, como forma de proteção contra a malária (*plasmodium falciparum*). Aparentemente, as hemácias AS parasitadas pelo plasmódio *falciparum* são destruídas precocemente, mas esse mecanismo ainda não está bem definido. Assim, aqueles que têm a hemoglobina modificada apresentam uma resposta dificultada à evolução da malária após a picada do mosquito infectado. ^[1] Este aparente benefício genético teve um preço e, alguns descendentes de pais portadores do gene modificado vieram a desenvolver sintomas quando, da união de pai e mãe portadores da hemoglobina S.

A primeira descrição da anemia falciforme como eritrócitos "peculiarmente alongados e em forma de foice" foi feita em 1910 por James B. Herrick nos Estados Unidos, em um estudante negro natural do Caribe e, desde então a doença passou a ser associada à raça negra. Entre as décadas de 1920 e 1940 ela serviu como marcador racial definindo quem seria ou não negro. Em 1949 após a descoberta da herança mendeliana, a ciência genética passou a definir a anemia falciforme (AF) como de herança mendeliana associada à mutação específica. Neste mesmo ano James V. Néel e E. A. Beet estabeleceram a diferenciação genética entre, o traço falciforme como aquele presente em portador do gene heterozigoto, e a anemia propriamente dita, em que o indivíduo possuem a forma homozigota da hemoglobina (SS). ^[2]

Prevalência

A introdução da doença no Brasil se deve ao contingente populacional africano que chegou com os escravos, a partir do século XVII. No Brasil a primeira referência a um paciente com AF foi feita em 1933 por Castro. Os dados existentes sobre a prevalência da doença no país variam dependendo do estado: em São Paulo é cerca de 2% da população enquanto no Estado de Minas Gerais, onde é realizado o maior programa de triagem neonatal do país, mostrou 1 caso da doença para cada 1.591 nascidos.^[3] Dados do ministério da saúde de 2005 relatam que de cada grupo de 35 pessoas uma registra traços de anemia falciforme.^[4] O casamento entre portadores do gene com traços falcêmico pode gerar a cada 500 nascimentos, uma criança com anemia falciforme.^[1] Com base na prevalência genética da população é possível estimar a existência de 30 a 50 mil brasileiros afetados com a doença, o que a leva ser considerada como um caso de saúde pública no país.^[4] Entretanto dados da Agência de Vigilância Sanitária, estimam com base na prevalência, a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, no Brasil, mais de 8 mil afetados com a forma homozigota (HbSS).^[5]

Aspectos Clínicos

A HbS é facilmente identificada pela eletroforese de hemoglobina e a doença caracteriza-se por uma enorme variedade clínica. Esse espectro clínico é atribuído a diferentes fatores, tais como o nível socioeconômico do paciente, com influência na alimentação e prevenção de infecções; e aos haplótipos, que se caracteriza por diversos polimorfismos do DNA, ligados ao complexo do gene da β -globina, e influenciam na quantidade de hemoglobina fetal (HbF) presente na AF. É de conhecimento que, quanto maior o número de HbF,

menor a gravidade da doença. Cada haplótipo recebe o nome da região onde é mais prevalente. No Brasil predomina haplótipos de Banto seguido por Benin e Senegal, sendo os dois primeiros haplótipos com menor quantidade de HbF, o que favorece a uma maior repercussão clínica e severidade da doença.^[5]

A AF decorre da mutação pontual no gene da globina representada pela substituição de adenina por timina (GAG->GTG), codificando por valina ao invés de ácido glutâmico na posição 6 da cadeia β - globina, e culminando na hemoglobina mutante estruturalmente anormal designada HbS (do inglês sickle).

A hemoglobina S, em condições de oxigenação apresenta a mesma forma da HbA, sugerindo que a constituição das duas moléculas é similar. Porém em presença de desoxigenação ocorre profunda alteração nas propriedades físico-químicas da molécula de HbS, que acarreta o evento conhecido como falcização, que é a mudança da forma normal da hemácia para a forma foice. O processo primário do evento é a polimerização. Quando desoxigenada in vitro sob condições próximas a fisiológica, a HbS torna-se insolúvel e agrega-se a longos polímeros. Estes polímeros resultam do alinhamento de moléculas de HbS, unidas por ligações não covalentes.^[3]

O grau de polimerização da desoxihemoglobina S depende de algumas variáveis, como pH, temperatura, pressão, força iônica, concentração de oxigênio, concentração de hemoglobina S e HbA. Em geral quanto mais HbS maior a gravidade da doença.

Depois de repetidos episódios de falcização e retorno a forma normal, as células tendem a perder potássio e água tornando-se desidratadas, o que causa alterações irreversíveis de sua membrana. A HbS polimerizada causa danos de

membrana, desidratação celular, aderência aumentada às células endoteliais e liberação de agentes oxidantes tóxicos ao endotélio com resultante lesão vascular e lesão tecidual. Desta rede de anormalidades celulares resultam os dois maiores eventos fisiopatológicos hemólise e vaso oclusão, com isquemia tecidual e disfunção aguda e crônica. Crises álgicas e comprometimento de diferentes órgãos e sistemas, como coração, pulmão, sistema geniturinário, neurológico, hepatobiliar, locomotor entre outros fazem parte do espectro da doença. [3]

As alterações do sistema cardiovascular já estão bem documentadas e têm ênfase na dilatação ventricular presente na quase totalidade dos pacientes com anemia falciforme. As alterações cardiovasculares ocorrem basicamente por 2 fatores. O primeiro processo é aquele próprio da anemia crônica, com aumento acentuado do débito cardíaco em conseqüência da hipoxia tissular, resultante da redução do transporte de oxigênio, pela reduzida quantidade de hemoglobina. O aumento do débito cardíaco se faz por dois mecanismos principais: o aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, sendo este último o principal contribuinte do alargamento cardíaco. Em estudo realizado, Lester et al. observaram que o aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo ocorre precocemente, após os 2 anos de idade, devido à sobrecarga volumétrica do ventrículo. [6] O segundo mecanismo se deve ao processo de falcização da hemácia, com efeito direto ao miocárdio por micro infartos ou hipoxia celular. Então, áreas de fibrose se formam dentro do miocárdio sugerindo uma miocardiopatia. [7]

É de conhecimento a associação entre morte súbita e AF. Nos Estados Unidos, o *Estudo Cooperativo para AF*, que é a principal fonte de informação prospectiva, verificou que, entre 12% a 26% dos pacientes com AF que

morreram a causa do óbito não foi explicada.^[8] O mesmo ocorreu em estudos similares na Jamaica e na Inglaterra onde 22% da causa morte não foi reconhecida. Lesão no sistema de condução cardíaca é uma atrativa hipótese embasada em evidências clínica e de autópsia, para explicar a morte súbita na AF.^[9, 10]

1.2. Controle Autonômico Cardíaco

O sistema nervoso autônomo (SNA) é o responsável pelo adequado funcionamento cardiovascular, ele exerce o controle sobre variáveis como: frequência cardíaca, volume sistólico e resistência vascular periférica. O SNA é constituído por vias aferentes e eferentes. As vias aferentes somáticas têm a função de transmitir ao sistema nervoso central (SNC) informações sobre o coração, artérias, veias e pulmões a partir dos barorreceptores, quimiorreceptores periféricos e dos receptores cardiopulmonares. Os barorreceptores estão localizados na curvatura da aorta e na bifurcação da carótida, são terminações neurais inseridas nas paredes vasculares e sensíveis a distensão da mesma durante a sístole. Os corpos celulares destes neurônios estão localizados no gânglio nodoso, sendo que uma terminação axonal do neurônio encontra-se na parede do vaso e a outra terminação axonal se localiza no núcleo do trato solitário, onde é feita a sinapse no SNC. Os receptores cardiopulmonares estão localizados no átrio direito e no ventrículo esquerdo, e também são mecanorreceptores sensíveis às variações de volume e a estímulos químicos como a serotonina e a fenilbiguanida. As fibras aferentes deste sistema têm seus corpos celulares localizados no gânglio nodoso que por

meio do nervo vago chegam ao SNC onde é realizada a sinapse no núcleo do trato solitário. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpúsculos carotídeos. As células do corpúsculo carotídeo são altamente sensíveis à redução da pO₂ do sangue. Em situações de hipoxia decorrentes da diminuição da pO₂, as terminações neurais localizadas nas células dos corpúsculos carotídeos se despolarizam e os potenciais de ação se propagam para o núcleo do trato solitário, onde é realizada a sinapse no SNC. Os quimiorreceptores ao serem ativados promovem os ajustes necessários na respiração e no sistema cardiovascular.^[11]

As vias eferentes têm sua origem no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e conferem dois distintos sistemas – o Sistema Nervoso Simpático e o Sistema Nervoso Parassimpático que terminam no miocárdio, no sistema excito-condutor (nó sinusal, nó átrio-ventricular, sistema de condução intraventricular) e também nos vasos coronarianos. Uma característica do sistema eferente é o fato desta finalização ocorrer em gânglios autonômicos e não em órgão alvo.

O ramo eferente simpático é formado por fibras pré-ganglionares (colinérgica, nicotínicas e mielinizadas) e têm como neurotransmissor a acetilcolina. As fibras pós-ganglionares (adrenérgicas e não mielinizadas) liberam a noradrenalina ao nível do coração.

A via eferente parassimpática, é composta por longas fibras pré-ganglionares (colinérgicas nicotínicas) que fazem sinapse na adjacência ou no interior do coração. As fibras pós-ganglionares (colinérgica muscarínica) são curtas e liberam acetilcolina na sinapse terminal, sendo assim processos patológicos que ocorrem no coração podem motivar o aparecimento de disfunção autonômica. Esta peculiaridade anatomo-funcional das fibras pós-ganglionares

é responsável pela depressão da função parassimpática na quase totalidade das disautonomias cardíacas.^[12]

Existe um equilíbrio entre as fibras simpáticas e parassimpáticas em estruturas como o nó sinusal, nó atrioventricular e o miocárdio comum dos átrios, porém no sistema de condução intraventricular, no miocárdio ventricular e nos vasos coronarianos ocorre predomínio simpático.^[13]

O controle neural do coração é muito complexo, devido a sua dupla inervação. Quando ambas as divisões do SNA são estimuladas ocorre o antagonismo fisiológico. O resultado final sobre o controle da frequência cardíaca decorre das ações moduladoras das atividades simpáticas e parassimpáticas sobre a atividade intrínseca automática do nó sinusal.

Desta forma, quando da ocorrência de um distúrbio funcional ou orgânico de um ou em ambos os componentes do SNA, que gere alteração funcional, estamos diante de disfunção autonômica cardíaca ou disautonomia cardíaca.

^[12] Esta pode expressar-se de forma isolada, ou combinada, da atividade simpática e/ou parassimpática, e ocorre secundário a processos patológicos intrínsecos do coração ou de outros órgãos.

Processos isquêmicos, inflamatórios e degenerativos, além de algumas drogas como álcool, barbitúricos, tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos, prazosin, hidralazina, metildopa, clonidina, captopril, e beta-bloqueadores dentre outras, estão envolvidos no processo patológico da disautonomia.

A anemia falciforme tem como base patológica, em presença de hemoglobina dessaturada, a falcização eritrocitária e, a oclusão vascular da microcirculação. Este processo fisiopatológico gera isquemia tecidual de diversos órgãos, entre eles o coração. Montalembert et.al, demonstraram por meio da tomografia

computadorizada com foto emissão única de thalium 201 alteração na perfusão miocárdica em crianças portadoras de anemia falciforme. [14, 15]

1.3. Anemia Falciforme e Disfunção Autonômica Cardíaca

Pouco se sabe sobre a atuação do SNA na AF e a relação entre disfunção autonômica cardíaca com os casos de morte súbita relatados em portadores de doença falciforme.

A hipótese que é aceita como fator desencadeante da morte súbita é a da lesão isquêmica do miocárdio e do sistema de condução cardíaco, como conseqüência das alterações da microcirculação, além da saída de potássio e água da célula falcêmica.

Romero–Mestre et al. relatam disautonomia em 58,3% dos pacientes portadores de AF e sugerem que, esta disfunção pode estar envolvida no desencadear da morte súbita.^[16] Estudiosos da função autonômica cardíaca na AF tem demonstrado, por meio da redução da variabilidade da frequência cardíaca, baixa atividade parassimpática,^[17] fator este, que também tem sido relacionado a morte súbita. Entretanto Romero-Vecchion et al. ao analisarem a função autonômica, de portadores de AF, por meio dos testes da resposta autonômica reflexa, como ortostatismo ativo, manobra de Valsalva, teste de resposta pressórica ao frio(*cold pressor test*), também evidenciaram disfunção autonômica, porém com resposta simpática reduzida.^[18]

A literatura converge para o fato, de que existe disfunção autonômica em portadores de anemia (de etiologias diversas), porém não há concordância

quanto ao aumento da atividade simpática ou redução da atividade parassimpática.^[17, 19, 20]

Em outras causas de anemia como, megaloblástica e ferropriva, o desbalanço autonômico também está presente ^[21, 22] e tem sido hipotetizado, como fator responsável, a baixa tensão de oxigênio nos tecidos, que ocorre na anemia. O corpo carotídeo reconheceria a baixa tensão de oxigênio, causando a despolarização e liberação do potencial de ação, com conseqüente sinapse no núcleo do trato solitário, e ativação de fibras eferentes, proporcionando um ajuste respiratório e cardiovascular. ^[20].

A causa da disfunção autonômica nos pacientes portadores de anemia falciforme permanece uma incógnita e a sua presença ainda é pouco demonstrada.

É de conhecimento que durante o sono existe alternância entre predomínio simpático e parassimpático em relação as diferentes fases do sono, e que a perda deste, é um fator preditor de comprometimento cardíaco e morte súbita.

1.4. Sono e o Sistema Autonômico

Mais do que simplesmente se desligar do estado de vigília, o sono é um estado ativo no qual várias funções de nossa fisiologia mantêm o metabolismo.

Os primeiros estudos científicos relacionados ao sono foram realizados por psiquiatras e neurologistas e datam do final do século XIX e do início do século XX. Com o desenvolver da eletroencefalografia por Hans Berger em 1920, foi possível perceber que durante o sono ocorrem mudanças nos

potenciais elétricos do cérebro^[23]. Somente em 1953 Aserinsky e Kleitman observaram que em determinada fase do sono, ocorria superficialização no traçado eletrocardiográfico, associado a períodos de movimentação rápida dos olhos. Este período foi denominada de REM (do inglês- rapid eyes moviment) e mais tarde se verificou que se repetia 4 a 6 vezes por noite, alternando com fases do sono não-REM. ^[24]

Os períodos do sono REM se repetem aproximadamente a cada 90 minutos, os 2 primeiros têm duração mais curta e os subseqüentes têm duração mais prolongada. Ao cardiologista interessa principalmente o sono REM, pois é nesta fase que ocorrem as manifestações cardiovasculares mais importantes, principalmente as arritmias.

Durante o sono ocorrem mudanças biológicas em diferentes sistemas do organismo, sob influência principal do sistema nervoso e endócrino. Algumas dessas mudanças estão sob o controle do ritmo cicardiano outros são influenciados pelo próprio sono, ou ambos os processos.

Mudanças nas funções cardiovasculares durante o sono refletem predominantemente as alterações do SNA. Na fase inicial do sono não-REM ocorre um período de estabilidade autonômica, com o aumento da atividade barorreceptora. Nesse período as fibras nervosas eferentes parassimpáticos promovem a redução da pressão arterial, da freqüência cardíaca e o débito cardíaco reduz para metade. A arritmia sinusal (também chamada de respiratório) está presente durante a fase não-REM e é considerado um sinal de saúde cardiovascular. ^[25]

O sono REM é dividido em duas fases, uma chamada de fásica e a outra chamada de tônica. Durante o REM fásico ocorre um aumento abrupto e transitório da freqüência cardíaca de 35 a 37%, que é seguida por uma

desaceleração mediada por barorreceptores e interrupção da descarga neural simpática. Ainda nesta fase, ocorre ativação direta do SNC, com o aumento das ondas thetas no hipocampo, ativação do ponto gênito-occipital e movimentos oculares. Esse fato é atribuído a uma elevada atividade simpática ou redução do tônus vagal ou ambas. Porém quando uma droga beta bloqueadora cardiosseletiva foi empregada, ocorreu redução da frequência cardíaca durante o sono REM, sugerindo a existência de uma ação mediada pela atividade cardíaca de fibras simpáticas eferentes. O mesmo teste foi realizado na fase fásica do REM, mas não houve redução da frequência cardíaca. Porém com o uso de um bloqueador muscarínico o fenômeno foi completamente abolido, sugerindo que nessa fase exista ação de fibras eferentes parassimpáticas. A fase tônica é caracterizada por uma abrupta desaceleração da frequência cardíaca, devido à ação inicial do SNC e posterior ativação do nervo vago. O envolvimento do SNC é demonstrado pela abrupta cessação da atividade do ponto gênito-occipital e interrupção do ritmo theta no hipocampo.^[25]

Essas mudanças do padrão cardiovascular, que ocorrem durante o sono, constituem o ritmo circadiano do sistema nervoso autônomo (SNA) do sono e já está bem definido. O aumento da atividade simpática durante o sono REM e incremento da atividade parassimpática durante o período não REM do sono, constitui um ritmo circadiano normal. Alterações na flutuação do ritmo circadiano do SNA durante o sono têm sido consideradas por alguns autores como um sinal de disfunção autonômica.^[26, 27]

A curta oscilação da frequência cardíaca, isto é, a variabilidade da frequência cardíaca, reflete a sua regulação autonômica, desta forma, o estudo do controle

autônomo em situações fisiológicas e patológicas é de grande valia para a compreensão do sistema nervoso autônomo.

1.5. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método confiável, não invasivo, para análise dos efeitos moduladores do sistema nervoso autônomo, e é mensurada por meio de duas abordagens básicas: a análise no domínio do tempo e no domínio da frequência.

O domínio do tempo utiliza índices extraídos das variações temporais dos ciclos (ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos subjacentes (%). O domínio da frequência define e separa, por análise espectral, as diversas harmônicas da frequência fundamental observadas nas variações do sinal eletrocardiográfico. Isto ocorre porque os sinais são formados por ondas sinusoidais de diferentes amplitudes, fases e frequências (Hertz), desta forma cada sinal pode ser desdobrado em suas respectivas ondas. Este é o princípio da chamada transformada de Fourier, que quando aplicada à curva de variabilidade da frequência cardíaca, o desdobra em seus componentes.^[28]

Três principais componentes são considerados: muito baixa frequência- MBF (do inglês- very low frequency – VLF) que está vinculado a regulação prolongada, baixa frequência- BF (do inglês-low frequency- LF) que é considerado por alguns autores como a marca da regulação simpática, e alta frequência –AF (do inglês- high frequency- HF) que está relacionada a atividade parassimpática.^[29] Um índice de balanço simpátovagal é encontrado através da razão BF/AF.^[30]

Nessa pesquisa a análise da VFC foi realizada em relação aos estágios do sono, que podem ter períodos de curta duração. Sendo assim, optamos pela análise espectral no domínio da frequência, pois não é recomendada a análise no domínio do tempo em curtos períodos de tempo.^[29]

Conforme já mencionado anteriormente, são escassos os estudos sobre o sistema autonômico cardíaco, e nenhum relato de análise do funcionamento cicardiano durante o sono foi encontrado na literatura em portadores de anemia falciforme, sendo assim, esperamos com o presente trabalho contribuir para o entendimento da função autonômica cardíaca, durante o sono, em portadores de anemia falciforme.

2- OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Avaliar a função autonômica do coração por meio da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, por meio do sistema holter de registro eletrocardiográfico, durante as fases do sono registradas no estudo polissonográfico.

2.2. Objetivos Específicos

- 1- Definir o ritmo circadiano autonômico cardíaco, com base nas análises espectrais da variabilidade da frequência cardíaca e da polissonografia em portadores de anemia falciforme.
- 2- Estabelecer associação entre a função autonômica cardíaca, com períodos de dessaturação noturna.
- 3- Estabelecer associação entre a função autonômica cardíaca, com os níveis de hemoglobina.

3- INDIVÍDUOS E MÉTODOS

3.1. Indivíduos

Quarenta e quatro indivíduos portadores de anemia falciforme, homocigoto para Hb S (SS), cadastrados e acompanhados no Núcleo de Oncologia e Hematologia Pediátrica da SES- DF no Hospital de Apoio de Brasília foram selecionados para o estudo. Nesta série de pacientes 22 eram do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idade variando entre 10 e 19 anos (média $13,77 \pm 2.67$).

Os pacientes foram submetidos aos exames propostos no período de março de 2003 à fevereiro de 2004.

Foram critérios de inclusão:

- a) Indivíduos portadores de anemia falciforme (homocigoto SS);
- b) Idade entre 10 e 19 anos;
- c) Todos os indivíduos que tiveram a permissão de seus responsáveis e concordaram a participar da pesquisa através da assinatura do consentimento pós-informado.

Os critérios de exclusão foram os seguintes

- a) Doenças falciformes outras (não SS)
- b) Indivíduos portadores de cardiopatias congênitas, doença reumática com ou sem doença valvular associada, miocardiopatia de etiologia diferente da anemia falciforme

- c) Indivíduos em uso de medicações de ação cardiovascular, ou que interfiram no sistema autonômico cardíaco
- d) Febre e ou infecções até 4 semanas antes a realização do holter;
- e) Portadores de asma
- f) Pacientes desidratados

3.2. Delineamento do estudo

Todos os indivíduos arrolados no estudo foram avaliados previamente através de história clínica, exame físico, eletrocardiograma de repouso (12 derivações) ecocardiograma bidimensional color doppler transtorácico, com o propósito de excluir patologias cardíacas de natureza congênita, ou outras patologias adquiridas de etiologia distinta da anemia falciforme.

Estudo Polissonográfico

O estudo foi realizado no laboratório do sono do departamento de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília, utilizado aparelhagem marca Alice- 3 system com 16 canais, v 1.20 Heathdyne no período noturno.

O estudo polissonográfico constou de:

- a) colocação de eletrodos para o registro do estudo eletroencefalográfico
- b) colocação de eletrodos em região tibial bilateral e submentoniana
- c) sensor para registro dos movimentos oculares
- d) colocação de faixa em região torácica e de abdome para obtenção de registro dos movimentos respiratórios

- e) monitorização contínua do paciente através de uma câmara de vídeo
- f) monitorização e registro contínuo da saturação de oxigênio através de oxímetro de pulso

Estudo eletrocardiográfico

Após a instalação do aparato necessário para o estudo polissonográfico e com o paciente já deitado no leito, foi iniciado o procedimento para aquisição do registro eletrocardiográfico através do sistema holter 2 canais (digital/dynamis). Realizada a limpeza da pele com água e sabão neutro e leve escarificação com gaze, os eletrodos então foram posicionados e fixados sobre o tórax do paciente.

Os horários de registro polissonográfico e do holter foram sincronizados de forma a permitir análise simultânea.



Figura 1 : estudo polissonográfico e holter com horários sincronizados

A análise do estudo polissonográfico teve como objetivo a identificação dos estágios do sono – vigília, estágio 4 e REM e seus respectivos valores de saturação de oxigênio.

A análise dos holter foi realizada em uma central de análise marca CARDIOS-DMI (*Diagnostic Medial Instruments*). equipamento com módulo para variabilidade da frequência cardíaca.

Uma revisão manual criteriosa foi realizada com o objetivo de excluir artefatos ou arritmias.

A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada utilizando a Transformada Rápida de Fourier.

Para o cálculo das áreas espectrais (*power*) foram definidas nas seguintes

faixas espectrais, conforme “TASK FORCE” (1996)^[29], e onde potência total (P_{tot}) corresponde à área espectral total.

- Baixa frequência (BF): 0,05-0.15Hz
- Alta frequência (AF) – 0.15-0.40Hz
- Baixa frequência normalizada [$BF_{nu} = 100 \times BF / (P_{total} - MBF)$]
- Alta frequência normalizada [$AF_{nu} = 100 \times AF / (P_{total} - MBF)$]
- Relação baixa/alta frequência (BF/AF)

Análise laboratorial

Exames laboratoriais para dosagem da serie branca, vermelha e contagem de plaquetas foram realizados na manhã seguinte ao exame com o objetivo de identificar valor sérico da hemoglobina e outras possíveis anormalidades.

3.3 Análise Estatística

Para avaliação do tipo de distribuição apresentado pelas variáveis estudadas foi utilizado o teste de Shapiro- Wilk, e o nível de significância estabelecido foi 5%.

As variáveis que apresentaram distribuição normal foram as seguintes: idade, saturação de oxigênio (SpO₂) nas diferentes fases do sono analisada (vigília, sono profundo, REM), alta frequência (AF) e baixa frequência (BF) normalizadas nas diferentes fases do sono.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram: baixa frequência, alta frequência, a relação BF/AF, e a Potência total (P_{total}) – todos em relação as fases do sono (vigília, sono profundo e REM).

Para as variáveis com distribuição gaussiana a análise da variância (ANOVA) com medidas repetidas foi usada para demonstrar diferença nos valores da

SpO₂, BFnu, AFnu em relação as fases do sono. como o teste de esfericidade de Mauchly foi violado, foi utilizado o épsilon de Grenhouse-Geisser.

Quando os valores encontrados foram significantes, o pós-teste de Bonferroni para comparações emparelhadas foi aplicado.

O teste de Friedman foi utilizado para variáveis de distribuição não paramétricas, com objetivo de demonstrar diferenças entre BF,AF, BF/AF, nas diferentes fases do sono , e quando na existência de significância o pós-teste de Dunn foi empregado para análise de comparação emparelhada.

O teste T de student e o teste de Wilcoxon Mann-Whitney foi usado, baseado na distribuição dos dados, para comparar a dados da variabilidade da frequência cardíaca entre indivíduos com SpO₂ abaixo e acima de 90% durante o sono REM. O valor de p foi considerado significativo em 5%.

3.4 Aspectos Éticos

Os indivíduos e/ou responsáveis foram informados e orientados sobre a natureza, os objetivos e o significado do estudo. Tais informações foram fornecidas ao paciente e /ou responsável oralmente e por escrito, em termo de consentimento livre e esclarecido (pós-informado). Após o entendimento e a concordância em participar da pesquisa o responsável assinou o termo de consentimento pós-informado.

O projeto de pesquisa e o consentimento pós-informado foram aprovados pela Comissão de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS.

A pesquisa obedeceu aos princípios estabelecidos pela Resolução 196/96 do

Conselho Nacional de Saúde do Distrito Federal. Foi assegurado aos pacientes participantes do estudo o atendimento em serviço especializado da Secretaria de Estado e Saúde do Distrito Federal no caso de detecção de anormalidades relativas ou outras não relacionadas à investigação.

4. RESULTADOS

Todos os quarenta e quatro indivíduos envolvidos no estudo foram submetidos ao estudo polissonográfico e ao registro eletrocardiográfico pelo método holter. Porém em 11 pacientes a análise espectral não foi possível ser realizada devido a insuficiência de dados eletrocardiográficos em algum dos estágios do sono ou por ausência do estágio do sono REM (2 pacientes).

4.1 Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca durante os estágios do sono

Ocorreu uma variação na potência espectral total (P_{total}) em relação aos estágios do sono, sendo que na fase REM o valor foi significativamente mais elevado que na fase 4 do sono ($p=0,005$).

O componente de alta frequência (AF) alcançou valores elevados no estágio REM do sono, indicando aumento da atividade vagal. Porém também ocorreu elevação nos valores do componente de baixa frequência (BF) no estágio REM do sono. O aumento da BF esteve presente desde o período de vigília e se intensificou com o aprofundamento do sono na fase 4, sem alcançar significado estatístico, como é mostrado na tabela 1.

Tabela 1 . Valores amostrais médios dos índices espectrais de portadores de anemia falciforme durante os estágios do sono. (n=33)

	Vigília	Estágio 4	REM
Potência Total (ms²)	2130 (2439,84)	2127,42 (2757,76)	3792,36 (4785,31)*
BF (ms²)	551,24 (510,7)	697,52 (928,74)	1205,09 (1405,59)
AF (ms²)	419,12 (499,17)	753,11 (1053,20)	1284,39 (2232,84)

Abreviaturas: BF – área espectral de baixa frequência; AF – área espectral de alta frequência; ms² - milissegundos ao quadrado.

*Teste de Friedman – análise da potência total em relação as diferentes fases do sono, p=0,005

Com o objetivo de representar o valor relativo de cada componente em proporção à potência total menos o componente de muito baixa frequência, a área de baixa e alta frequência foram analisadas em potência normalizada.

A banda de baixa frequência normalizada (BFn) predominou em relação a banda de alta frequência normalizada (AFn) em todos os estágios do sono, mas sem significância estatística. Soma-se a isto o fato de a BFn não ter alcançado significado estatístico entre os diferentes estágios do sono.

No estágio 4 do sono o valor da AFn apresentou-se significativamente mais elevado que durante a vigília (p=0,019)

A relação entre BF/AF não alcançou significado estatístico quando comparada nos diferentes estágios do sono, porém a redução destes valores no estágio REM pode indicar uma redução na capacidade de regulação, como mostrado na tabela 2.

Tabela 2 . Valores amostrais médios dos índices espectrais de portadores de anemia falciforme durante os estágios do sono. (n=33)

	Vigília	Estágio 4	REM
BF/AF	4,60±7,53	3,99±8,80	3,53±4,35
BF (un)	56,26±22,01	50,69±22,91	54,92±22,80
AF (un)	31,15±19,32	39,46±21,68 *	34,48±20,53

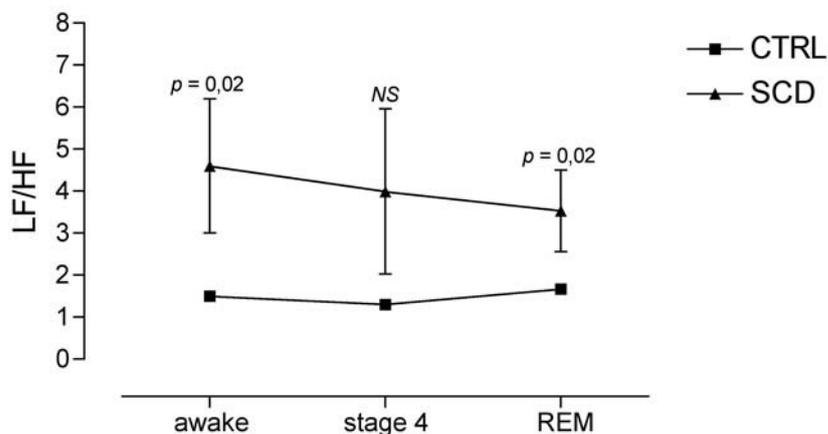
Abreviaturas: BF_n – área espectral normalizada de baixa frequência; AF – área espectral Normalizada de alta frequência; un – unidade normalizada.

ANOVA - identificar diferenças da AF_n e BF_n em relação aos estágios do sono- p=0,032

*Bonferroni – para comparação emparelhada da AF_n nas diferentes fases do sono – p=0,019

Os valores da relação BF/AF dos portadores de anemia falciforme foram comparados com os resultados já existentes na literatura de indivíduos normais na mesma faixa etária durante o período de sono (sob prévia autorização). Os indivíduos com anemia falciforme apresentaram valores significativamente mais elevados da relação BF/AF em todos os estágios do sono, porém com um declínio desses valores no estágio REM do sono como mostra o gráfico 1.

Gráfico 1 . Análise comparativa da relação BF/AF entre portadores de AF e indivíduos normais

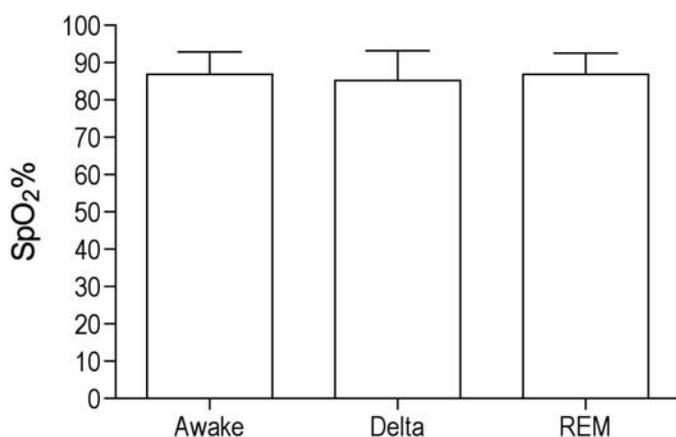


CTRL= controle, SCD= anemia falciforme, LF/HF= baixa frequência /alta frequência
Awake= acordado, stage 4 = estágio 4, REM= movimentos rápidos dos olhos

4.2. Saturação da Oxi-hemoglobina e Sono

Os níveis da saturação de oxigênio foram analisados nos 33 pacientes durante os estágios do sono: vigília, estágio 4 e REM. A média de SpO2 esteve abaixo de 90% durante todos os estágios do sono. Nenhuma diferença foi encontrada entre eles ($p < 0,357$). Os valores estão representados no gráfico 2.

Gráfico 2 . Valores da saturação de oxigênio nos diferentes estágios do sono



Abreviação: SpO₂ saturação de oxigênio

ANOVA- para identificar diferenças nos valores da SpO₂ ao longo do sono

Epsilon de Grenhouse –Geisser foi utilizado para comparação emparelhada

p= 0,357

4.3 Saturação de oxigênio e variabilidade da frequência cardíaca

Com o objetivo de estudar o efeito da baixa saturação de oxigênio, encontrada em portadores de anemia falciforme, nos componentes da variabilidade da frequência cardíaca os pacientes foram separados em 2 grupos. Aqueles com saturação superior ou igual a 90% e aqueles com saturação inferior a 90% durante o estágio REM do sono. Ambos os grupos tiveram valores da BF,AF, BF/AF analisados, mas nenhuma significância estatística foi encontrada. A tabela 3 mostra a saturação de oxigênio, por paciente, durante a fase REM do sono.

Tabela 3. Saturação média de oxigênio na fase REM de cada paciente estudado.

REM		
Paciente	SpO ₂ >90%	SpO ₂ <90%
1	93	
2		88
3	90	
4		81
5	94	
6	93	
7	94	
8	98	
9	92	
10		83
11		88
12		88
13	92	
14		83
15		85
16		87
17	93	
18		88
19	90	
20		89
21		83
22		80
23		88
24		81
25	NR	NR
26	NR	NR
27	97	
28		82
29		78
30	94	
31		76
32		73
33		80
34	90	
35		89
36		85
37	93	
38		85
39	92	
40	90	
41	NR	NR
42	96	
43	93	
44		88
Total em %	44	56

Legenda: SpO₂ = saturação de oxigênio, NR= não registrado

5. Discussão

No corrente protocolo, a técnica da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência foi utilizada para investigar anormalidades no sistema nervoso autônomo e do ritmo circadiano durante o sono em portadores de anemia falciforme.

As mudanças que ocorrem na variabilidade da frequência cardíaca em função das fases do sono foram objeto de estudo de vários autores. ^[30-32] Bušek et al, analisaram a atividade autonômica de 11 indivíduos sadios durante estudo polissonográfico e verificaram elevações acentuadas dos valores de potência total durante o sono REM e valores mais baixos no período de vigília e na fase 4 do sono. Esta variação é considerada como modulação autonômica cardíaca normal durante o sono. A elevação da potência total no sono REM também foi observado em nosso estudo, porém quando analisamos a VFC durante o sono profundo (estágio 4) o componente de baixa frequência (atividade simpática) permaneceu com valores elevados. No estágio REM o componente de alta frequência (atividade parassimpática) apresentou valores mais altos. Esses dois achados referentes aos componentes de alta e baixa frequência está em discordância com os relatos da literatura para pessoas sadias ^[26, 33]

Connes et al, ao estudarem a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e do tempo, durante o sono (sem diferenciar os estágios do sono) em nove portadores de traços falcêmico e ao compará-los com nove indivíduos normais verificou, na análise espectral, valores reduzidos da potência total e da alta frequência em relação ao grupo controle. Estes achados sugerem uma reduzida atividade parassimpática, porém devemos observar que

portadores de traços falcemico não apresentam a mesma evolução clínica e fisiopatológica da AF (SS). Diferentemente, na presente pesquisa encontramos valores elevados da Ptotal em todas as fases do sono, com significância estatística apenas no sono REM, o que foi interpretado como predomínio da atividade simpática.

Flutuações da potência total entre os diferentes estágios do sono causam um impacto nos valores absolutos da MBF, BF e AF. Para diminuir os efeitos das variações da potência total nestas variáveis utilizamos valores normalizados desses componentes.

Ao contrário do que é descrito na literatura para pessoas saudáveis,^[17, 33] verificamos que a atividade simpática (baixa frequência normalizada) prevaleceu sobre a atividade parassimpática (alta frequência normalizada) em todos os estágios do sono nos portadores de AF. Isto significa que a atividade simpática manteve-se dominante durante todo o período de observação. As análises estatísticas não mostraram significância na banda de alta frequência normalizada durante os estágios do sono, talvez devido ao baixo poder do teste ANOVA para medidas repetidas. Portanto é difícil afirmar se existiu alteração do ritmo circadiano da variabilidade da frequência cardíaca.

Somente a banda de alta frequência (nu) apresentou resultado significativo para o estágio 4 do sono, o que está em concordância com o ritmo circadiano normal.

A relação BF/AF é descrita em pessoas saudáveis como próximo de 1.^[34] Sendo assim, com o objetivo de enriquecer os nossos dados, sobre prévia autorização, comparamos a relação de BF/AF dos pacientes desse estudo com os dados encontrados pelo Dr. Finley et al.^[31] Os autores avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência em 61

indivíduos normais, separados por faixa etária em anos (0-2, 2-4, 4-6, 10-12, 20-24) durante a vigília, o sono profundo (estágio 4 do sono) e fase REM . Dentre o grupo de pessoas normais, selecionamos 18 indivíduos com idade similar (10 a 24 anos) a dos pacientes portadores de AF. O grupo de indivíduos portadores de AF apresentou valores significativamente mais elevados da relação BF/AF do que os indivíduos normais, em todos os estágios do sono. Documentamos também diminuição dos valores da relação BF/AF no estágio REM do sono, quanto em indivíduos normais se observa elevação desses valores no mesmo estágio do sono. Esses achados podem ser interpretados como uma alteração da capacidade de regulação do sistema nervoso autônomo levando ao comprometimento do ritmo circadiano autonômico cardíaco.

O ritmo circadiano da função autonômica durante o sono, tem sido avaliado por diversos autores em portadores da síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS).^[35, 36] Noda A. et al. observaram valores mais elevados da relação BF/AF durante todo o sono quando comparado com indivíduos normais ou portadores de apnéia leve. Ao correlacionarem esses dados com a hipoxia existente durante a apnéia verificaram que, quanto mais acentuada a hipoxia mais se elevam os valores de BF/AF, ou seja, maior a atividade simpática dos pacientes.^[35] Em nosso estudo não foi possível estabelecer relação entre VFC e hipoxia.

A queda na saturação de oxigênio tem sido descrita durante o sono e também na vigília em portadores de AF. Nossos dados estão em concordância com a literatura, quando se menciona redução média da saturação de oxigênio de 2%.^[37, 38] Dessaturação contínua e periódica tem sido descrita em mais de 40% dos pacientes com AF.^[39, 40] O mecanismo proposto para dessaturação

noturna inclui apnéia obstrutiva do sono secundária a hipertrofia de adenóides e amígdalas, e a doença crônica pulmonar secundária a AF, com acentuado comprometimento da relação ventilação/perfusão pulmonar. Relatos na literatura confirmam um precoce comprometimento pulmonar, com redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono.^[41, 42]

Romero-Vecchione et al ^[18] estudaram a resposta cardiovascular do sistema nervoso autônomo por meio do ortostatismo ativo, resposta pressórica ao frio, manobra de Valsalva e dosagem de catecolamina na urina. O estudo foi realizado em indivíduos normais, com anemia ferropriva e AF (ambos com o mesmo nível de hemoglobina) e nenhuma alteração foi encontrada entre o grupo controle e o de anemia ferropriva, porém nos portadores de AF ocorreu uma resposta simpática deficiente. Nesta avaliação do sistema nervoso autônomo os resultados divergem daqueles encontrado por nós onde ocorreu o predomínio do sistema autônomo simpático durante todo o período de sono. Porém ao analisarmos a relação AF/BF durante o sono REM constatamos um declínio em relação à fase 4 do sono, que sugere uma resposta do sistema nervoso autônomo simpático reduzido ou elevação do componente parassimpático.

Estudos da VFC no domínio da frequência, realizados em portadores de anemia perniciosa (déficit de vitamina B12) verificaram redução do componente simpático e parassimpático quando comparado a um grupo controle de indivíduos normais. Após correção dos níveis séricos de vitamina B12 com conseqüente normalização dos níveis séricos de hemoglobina os valores dos componentes de AF e BF também retornaram a valores normais.^[21]

Quando correlacionamos VFC com valores séricos de hemoglobina não

encontramos associação significativa na amostra estudada.

Estudos subseqüentes são necessários para melhor elucidação do funcionamento do sistema nervoso autônomo na anemia falciforme. Monitorização com holter 24 horas e análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência, presença de um grupo controle de indivíduos normais e portadores de outro tipo de anemia, além da classificação dos pacientes quanto à gravidade da doença são fatores importantes para melhor entendimento do funcionamento do SNA na anemia falciforme.

6. Conclusão

- 1- Os indivíduos portadores de anemia falciforme apresentaram um predomínio da atividade autonômica simpática durante todas as fases do sono.
- 2- Durante a fase REM do sono ocorreu redução da atividade simpática em relação à fase de sono profundo o que pode caracterizar uma alteração no ritmo circadiano do sistema autonômico cardíaco.
- 3- Os indivíduos portadores de anemia falciforme apresentam baixos níveis de saturação de oxigênio durante a vigília e o sono.
- 4- Os baixos valores de saturação de O₂ não foram relacionados com a presença de disfunção autonômica.
- 5- Não houve correlação entre níveis séricos de hemoglobina e disfunção autonômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA. disponível em : <<http://www.virtual.epm.br/material/tis/eur-bio/trab99/anemia/historico.htm>> - consultado em setembro de 2007.
2. PAIVA e SILVA, R.B., RAMALHO, A.S.;CASSORLA, M.S. A anemia falciforme como problema de saúde publica no Brasil. *Revista de Saúde Publica*, 1993. 27(1): p 54-58
3. ZAGO, M.A. *Hematologia fundamentos e pratica*. primeira ed. Anemia Falciforme Sao Paulo 2004. 289-307.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Governo investe no tratamento da anemia falciforme-22/11/2005. disponível em : <http://www.portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalle.cfm?co_seq_noticia=22226>
5. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA, Manual de diagnostico e tratamento de doenças falciformes, edição. 2002, Brasília Ministério da Saúde. 142p.
6. LESTE, L.A. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia *Chest*, 1990. 11: p. 1169-74.
7. SMITH, A.J. Cardiopulmonary manifestations of sickle cell disease in childhood. *Seminars in Roentgenology*, 1987. 22(3): p. 160-7.
8. PLATT, O.S. et al. Mortality in sickle cell disease : life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J M* 1994. 331(15): p. 1022-3.
9. JAMES, T.N. et al. Sickle cells and sudden death: morphologic abnormalities of the conduction system. *J Lab Clin Med*, 1994. 124: p. 507-520.

10. CHARACHE, S. Sickle cells and sudden death. *J Lab Clin Med*, 1994. 124(4): p. 473- 474.
11. TIBIRIÇÁ, E. Regulação reflexa da circulação, In: Tibiriçá E. *Fisiologia em medicina cardiovascular*. primeira ed. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro. 2001. cap.2 p.27-47
12. JUNQUEIRA JUNIOR L.F. Disfunção autonômica cardíaca In: PORTO, CC. Editora Guanabara Koogan S.A. ed. Vol. 58. 1998, Rio de Janeiro. 308-311.
13. HAINSWORTH, R. The control and physiological importance of heart rate. Futura Publishing Company Inc., ed, ed. H.R. Variability. Vol. cap. 1. 1995, New York: In : Malik M, Camm AJ.
14. MONTALENBERT, M.; MAUNOURY, C.; ACAR, P. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Children*, 2004. 89: p. 359-62.
15. ACAR, P. et al. Myocardial perfusion in children with sickle cell anaemia. *Pediatr Radiol*, 2000. 30 p. 352-54.
16. MESTRE ROMERO, J.C. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? . *Clinical Autonomic Reseach*, 1996. 7: p. 121-25.
17. CONNES, P. et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2006. 26: p. 87-91.
18. ROMERO-VECCHIONE, E. et al. Abnormal autonomic cardiovascular responses in patients with sickle cell anemia. *Sangre (Barc)*, 1995. 40(5): p. 393-9.
19. VEGLIO, F. et al. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. *Am J Hypertens*, 1998. 11: p. 539-47.
20. YOKUSOGLU, M. et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med*, 2007. 212: p. 397-402.

21. AYTEMIR, K. et al. Assessment of autonomic nervous system function PACE, 2000. 23: p. 975-8.
22. SÖZEN, A.B. et al. Autonomic dysfunction in itamin B12 deficiency: Aheart rate variability study. Autonomic Nervus System, 1998. 71(1): p. 25-7.
23. Berger, H. Uber das elektrenkephalogramm des Meschen. Arch Psychiatr Nervenkr, 1929. 87: p. 527-70.
24. ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye mtility and concomitant phenomena during sleep. Science, 1953. 118: p. 273-4.
25. RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. Amanual of standardised terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Health Service , Washington D.C. ; U.S. Government Printing Office; 1968.
26. OTZENBERGER, H. et al. Dynamic heart rate variability : a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1998. 275: p. 946-50.
27. TRINDER, J. et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. J Sleep Res, 2001. 10(04): p. 253-64.
28. MAIA IVAN, Novas aplicações do sinal eletrocardiografico: O Holter e o sistema nervoso autônomo cardíaco. In: Ivan G. Maia. O sistema holter e outros métodos nas arritmias cardíacas. primeira ed. Rio de Janeiro;1989 p.253-249.
29. ELECTROPHYSIOLOGY, Heart rate variability satandards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation, 1996. 93: p. 1043-65.
30. BUSEK, P. et al. Spectral analyses of heart rate variability in sleep. Physiol Res, 2005. 54: p. 369- 376.
31. FINLEY, J.; NUGENT, S. Heart rate variability in infants, children and yaoung adults. Autonomic Nervus System, 1994. 51: p. 103-108.

32. VILLA, M.P. et al. Effects of sleep stage and age on short-term heart rate variability during sleep in healthy infants and children. *Chest*, 2000. 117: p. 460-66.
33. MONTI, A. et al. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol*, 2002. 87: p. 174-81.
34. PICHOT, V. et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. 34: p. 1660-6.
35. NODA, A. et al. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*, 1998. 21: p. 271-276.
36. REYNOLDS, E.B. et al. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath*, 2007. 11: p. 53-60.
37. NEEDLEMAN, J.P. et al. Mechanisms of nocturnal oxihemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*, 1999. 28: p. 418-422.
38. CASTELE, J.R. et al. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med*, 1986. 146: p. 772-725.
39. FRANCO, M. et al. Sleep hypoxemia in children with sickle disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153: pA494
40. SYLVESTER, K.P. et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax*, 2004. 59(1): p. 67.
41. KLINGS, E.S. et al. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell disease. *JRCCM*, 2006. 173(11): p. 1264.

ANEXO 1

Cópia do documento de aprovação da pesquisa, Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, durante o sono, em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme, junto ao comitê de ética em pesquisa na FEPECS-DF



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 073/2006

Processo Nº: 005/06

Projeto de Pesquisa: Resposta autônoma cardíaca durante o sono em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Data de Entrada: 27/1/2006

Pesquisador Responsável: Sueli da Rocha Falcão

Instituição Pesquisada: Hospital de Apoio/SES-DF

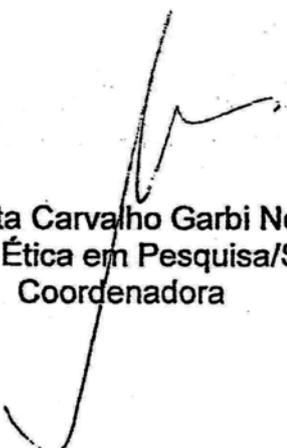
Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente a área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 16/5/2008.

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifestou-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. Ressaltamos a necessidade de encaminhar a este Comitê relatórios parciais e final, além de notificação de eventos adversos quando pertinentes.

Brasília, 16 de maio de 2006.


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

ANEXO 2

Características individuais de gênero, sexo, idade, valores de hemoglobina no sangue e saturação de oxigênio durante a vigília, fase 4 e REM do sono

PACIENTE	SEXO	IDADE	Hb	Spo2 vigília.	Spo2 fase 4	Spo2 REM
1	M	11	8.5	91	92	93
2	M	16	9.2	93	82	88
3	F	13	8.6	91	68	90
4	F	17	8.1	79	80	81
5	F	18	8	95	94	94
6	F	14	10.8	97	97	93
7	M	16	7.7	92	96	94
8	M	14	8.6	96	98	98
9	F	10	9.2	94	92	92
10	F	15	7.9	NR	84	83
11	M	13	9.9	NR	89	88
12	M	13	10	89	88	88
13	F	16	8.7	93	90	92
14	F	11	8.2	72	68	83
15	F	14	8.7	86	86	85
16	M	10	7.1	86	86	87
17	M	16	8.4	92	92	93
18	M	14	7	NR	86	88
19	F	17	9	93	90	90
20	M	18	9.8	90	87	89
21	F	10	8.7	83	83	83
22	M	15	7.7	82	79	80
23	F	11	9.1	83	81	88
24	F	12	6.3	81	81	81
25	M	14	7.2	73	73	NR
26	F	10	7	90	91	NR
27	F	18	10.6	97	97	97
28	F	17	10.5	89	98	82
29	F	10	7.6	79	79	78
30	F	16	4.6	NR	70	94
31	F	12	8.1	76	70	76
32	M	13	7.1	86	86	73
33	M	17	7.7	79	79	80
34	M	11	9.1	90	89	90
35	M	12	7.3	86	86	89
36	M	14	7.9	87	86	85
37	M	14	6.4	NR	92	93
38	F	19	8.1	87	87	85
39	M	13	8.4	90	91	92
40	M	11	6	91	91	90
41	F	16	9.9	90	95	NR
42	F	10	7.5	98	96	96
43	M	13	7.6	NR	93	93
44	M	14	7	89	89	88

Legenda: Hb=hemoglobina,
SpO2=saturação de oxigênio

**Dados individuais sobre a análise da variabilidade da frequência cardíaca
no domínio da frequência nos estágios do sono - vigília, fase 4 e fase REM**

PACIENTES	ESTÁGIOS DO SONO	BF(ms²)	AF(ms²)	BF/AF
1	ACORDADO	392	44	8.94
	ESTÁGIO 2	208	260	0.80
	ESTÁGIO 4	2220	1107	2.01
	REM	2767	1547	1.79
2	ACORDADO	1645	727	2.26
	ESTÁGIO 2	874	1530	0.57
	ESTÁGIO 4	254	312	0.81
	REM	966	1299	0.74
3	ACORDADO	38	19	1.96
	ESTÁGIO 2	48	26	1.87
	ESTÁGIO 4	142	72	1.96
	REM	280	115	2.44
4	ACORDADO	1403	300	4.67
	ESTÁGIO 2	445	1013	0.44
	ESTÁGIO 4	1618	943	1.72
	REM	956	2307	0.41
5	ACORDADO	241	420	0.52
	ESTÁGIO 2	4175	15330	0.27
	ESTÁGIO 4	4737	5033	0.94
	REM	3818	4721	0.81
6	ACORDADO	2089	3347	0.62
	ESTÁGIO 2	4388	3435	1.28
	ESTÁGIO 4	346	1525	0.23
	REM	884	2224	0.40
7	ACORDADO	266	166	1.63
	ESTÁGIO 2	416	222	1.87
	ESTÁGIO 4	110	65	1.69
	REM	997	222	4.48
8	ACORDADO	909	166	5.49
	ESTÁGIO 2	99	34	2.96
	ESTÁGIO 4	267	52	5.11
	REM	267	25	10.41
9	ACORDADO	113	9	12.23
	ESTÁGIO 2	129	11	12.10
	ESTÁGIO 4	583	43	11.73
	REM	297	29	10.38

Legenda: BF = Baixa Frequência, AF = Alta Frequência, BF/AF = Relação Baixa Frequência/Alta Frequência

**Dados individuais sobre a análise da variabilidade da frequência cardíaca
no domínio da frequência nos estágios do sono - vigília, fase 4 e fase REM**

PACIENTES	ESTÁGIOS DO SONO	LF	HF	LF/HF
10	ACORDADO	610	272	2.24
	ESTÁGIO 2	448	268	1.68
	ESTÁGIO 4	788	347	2.27
	REM	1232	278	4.44
11	ACORDADO	394	111	3.54
	ESTÁGIO 2	1011	4423	0.23
	ESTÁGIO 4	242	1458	0.17
	REM	231	831	0.28
12	ACORDADO	640	415	1.54
	ESTÁGIO 2	868	557	1.56
	ESTÁGIO 4	295	172	1.71
	REM	186	303	0.61
13	ACORDADO	818	266	3.08
	ESTÁGIO 2	2557	1774	1.44
	ESTÁGIO 4	3875	1523	2.54
	REM	1099	730	1.51
14	ACORDADO	2082	1742	1.20
	ESTÁGIO 2	1884	685	2.75
	ESTÁGIO 4	862	495	1.74
	REM	1418	279	5.09
15	ACORDADO	223	1739	0.13
	ESTÁGIO 2	944	227	4.16
	ESTÁGIO 4	411	1657	0.25
	REM	425	259	1.64
16	ACORDADO	399	721	0.55
	ESTÁGIO 2	1598	605	2.67
	ESTÁGIO 4	360	1092	0.33
	REM	1062	798	1.33
17	ACORDADO	676	18	37.16
	ESTÁGIO 2	1027	28	36.19
	ESTÁGIO 4	845	17	49.72
	REM	1168	60	19.50
18	ACORDADO	608	311	1.96
	ESTÁGIO 2	1248	415	3.00
	ESTÁGIO 4	474	199	2.38
	REM	564	69	8.13

Legenda: BF = Baixa Frequência, AF = Alta Frequência, BF/AF = Relação Baixa Frequência/Alta Frequência

**Dados individuais sobre a análise da variabilidade da frequência cardíaca
no domínio da frequência nos estágios do sono - vigília, fase 4 e fase REM**

PACIENTES	ESTÁGIOS DO SONO	LF	HF	LF/HF
19	ACORDADO	479	1107	0.43
	ESTÁGIO 2	221	479	0.46
	ESTÁGIO 4	219	280	0.78
	REM	949	804	1.18
20	ACORDADO	503	162	3.11
	ESTÁGIO 2	834	1835	0.45
	ESTÁGIO 4	459	384	1.19
	REM	1776	5391	0.33
21	ACORDADO	759	145	5.25
	ESTÁGIO 2	202	42	4.82
	ESTÁGIO 4	137	76.6	4.54
	REM	202	430	0.47
22	ACORDADO	96	4	24.9
	ESTÁGIO 2	91	4	23.77
	ESTÁGIO 4	46	3	13.61
	REM	64	6	11.25
23	ACORDADO	198	52	3.81
	ESTÁGIO 2	229	35	6.58
	ESTÁGIO 4	114	20	5.85
	REM	196	121	1.62
24	ACORDADO	2082	1742	1.20
	ESTÁGIO 2	254	1935	0.13
	ESTÁGIO 4	1009	3171	0.32
	REM	216	885	0.24
25	ACORDADO	969	591	1.64
	ESTÁGIO 2	1328	1883	0.71
	ESTÁGIO 4	2123	1840	1.15
	REM	4598	1383	3.32
26	ACORDADO	529	170	3.10
	ESTÁGIO 2	1446	1173	1.23
	ESTÁGIO 4	329	608	0.54
	REM	3286	1770	1.86
27	ACORDADO	290	302	0.96
	ESTÁGIO 2	190	354	0.54
	ESTÁGIO 4	503	980	0.51
	REM	134	52	2.57

Legenda: BF = Baixa Frequência, AF = Alta Frequência, BF/AF = Relação Baixa Frequência/Alta Frequência

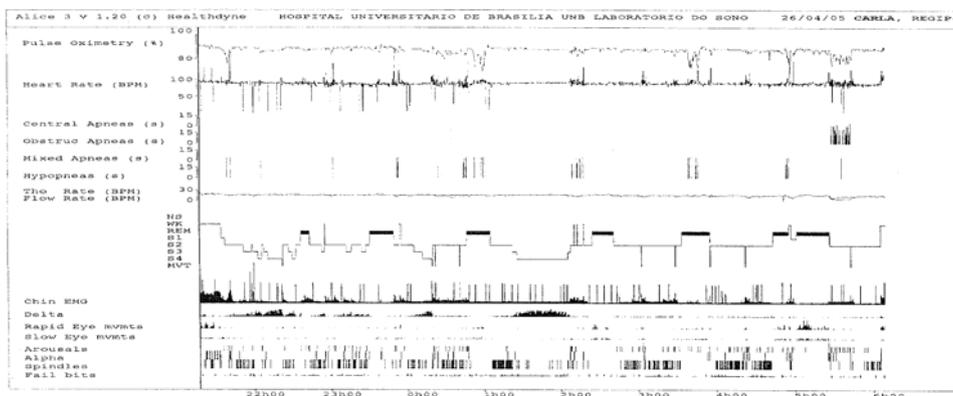
**Dados individuais sobre a análise da variabilidade da frequência cardíaca
no domínio da frequência nos estágios do sono - vigília, fase 4 e fase REM**

PACIENTES	ESTÁGIOS DO SONO	LF	HF	LF/HF
28	ACORDADO	437	800	0.55
	ESTÁGIO 2	4269	14831	0.29
	ESTÁGIO 4	156	619	0.25
	REM	5643	11357	0.50
29	ACORDADO	376	529	0.71
	ESTÁGIO 2	121	496	0.24
	ESTÁGIO 4	398	490	0.81
	REM	367	339	1.08
30	ACORDADO	59	44	1.34
	ESTÁGIO 2	413	148	2.79
	ESTÁGIO 4	162	56	2.90
	REM	203	39	5.23
31	ACORDADO	135	14	9.36
	ESTÁGIO 2	182	27	6.63
	ESTÁGIO 4	1913	59	3.29
	REM	1016	108	9.38
32	ACORDADO	111	31	3.62
	FASE2	125	137	0.91
	FASE 4	102	13	8.11
	REM	113	473	3.22
33	ACORDADO	1798	1689	1.06
	FASE2	527	1216	0.43
	FAASE 4	761	820	0.93
	REM	2439	2579	0.95

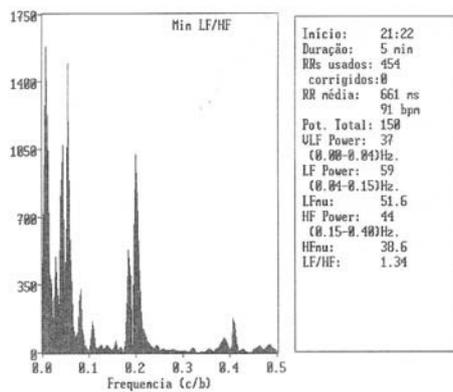
Legenda: BF = Baixa Frequência, AF = Alta Frequência, BF/AF = Relação Baixa Frequência/Alta Frequência

Anexo 4

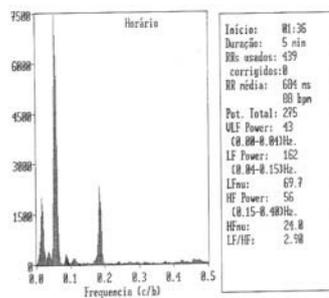
Exemplo de estudo polissonográfico de um paciente de 19 anos portador de anemia falciforme



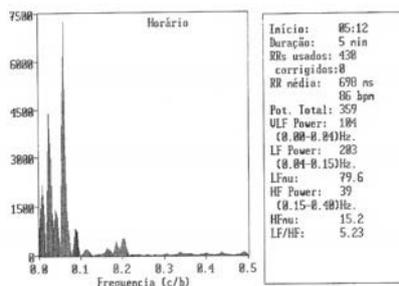
Exemplo de histograma da análise espectral no domínio da frequência de paciente de 19 anos portador de anemia falciforme, durante vigília, fase 4 do sono e sono REM



Vigília



Fase 4 do sono



REM