



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MÁRCIO ALBERTO CARVALHO DA SILVA

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E DESSATURAÇÃO NOTURNA SEM SÍNDROME
DE APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

BRASÍLIA – DF
2008

MÁRCIO ALBERTO CARVALHO DA SILVA

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E DESSATURAÇÃO NOTURNA SEM SÍNDROME
DE APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de mestre, pelo curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

**BRASÍLIA – DF
2008**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MÁRCIO ALBERTO CARVALHO DA SILVA

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
DESSATURAÇÃO NOTURNA SEM SÍNDROME
DE APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de mestre, pelo curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

PROF. DR. CARLOS ALBERTO DE ASSIS VIEGAS (ORIENTADOR)

PROF. DR. PAULO TAVARES (EXAMINADOR)

PROF. DR. ANTÔNIO DE MENEZES DA SILVA JR (EXAMINADOR)

PROF. DR. FÁBIO FERREIRA AMORIM (EXAMINADOR)

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, pelo exemplo de honestidade;
- Ao meu orientador, Professor Carlos Alberto de Assis Viegas, pela orientação sempre prudente e objetiva;
- Aos meus irmãos, sobrinhos e amigos, pela paciência e incentivo;
- Aos colegas e amigos Sérgio, Fernanda e César, pelo fundamental auxílio na coleta de dados e estatística;
- À Dra. Terezinha Lima, pela atenção e colaboração;
- À equipe do Serviço de Pneumologia e do Laboratório do Sono do HUB, pelos exemplos de seriedade e dedicação;
- À Clínica Cardiológica Bip-Coração, pelo apoio na realização dos exames cardiológicos;
- Às 28 histórias de vida que tive a graça de conhecer melhor;
- A Deus, pelo dom da vida.

“Não existem fatos, apenas interpretações.”

Fridrich Nietzsche

RESUMO

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Dessaturação Noturna.

Introdução: O sistema nervoso autônomo pode estar alterado na insuficiência respiratória crônica. A hipoxemia crônica pode resultar em ativação simpática. Existem poucos estudos mostrando o papel do sistema nervoso autônomo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e dessaturação noturna.

Objetivo: Analisar os componentes simpático e parassimpático da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com DPOC e dessaturação noturna.

Métodos: Vinte e seis pacientes com DPOC foram submetidos à polissonografia concomitantemente com Holter de 24 horas para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca. As análises da VFC foram feitas no domínio do tempo e da frequência, sendo feitas tanto na vigília, quanto no sono. Também foram feitas análises de variáveis gasométricas e o teste de caminhada de 6 minutos.

Resultados: Houve correlação significativa ($p < 0,05$) entre o T_{90} e o Teste de Caminhada de 6 minutos com os componentes SDNN (domínio do tempo) e com os componentes BF e BF/AF (domínio da frequência). A frequência cardíaca média ao Holter de 24 horas apresentou significativa correlação ($p < 0,02$) com o SDNN. A PaO₂ em vigília teve um tendência de correlação ($p = 0,06$) com o SDNN.

Conclusão: Alguns componentes temporais e espectrais da VFC encontram-se alterados em pacientes com DPOC e a dessaturação noturna pode contribuir para esse distúrbio autonômico.

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo, Variabilidade da frequência cardíaca, Doença pulmonar obstrutiva crônica, Dessaturação noturna.

ABSTRACT

Heart Rate Variability in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease and Nocturnal Oxygen Desaturation.

Background: The autonomic nervous system may be disturbed in chronic respiratory failure. Chronic hypoxemia may result in sympathetic activation. There are few studies showing the role of the autonomic nervous system in patients with chronic obstructive lung disease (COPD) and nocturnal oxygen desaturation.

Objective: To analyze the sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability (HRV) in patients with COPD and nocturnal oxygen desaturation.

Methods: Twenty-six patients with COPD were submitted to overnight polysomnography with 24-hour Holter to assess HRV. Time domain (TD) and frequency domain (FD) techniques were carefully performed. HRV was measured in the awake state and during sleep stages. Gasometric analysis and the six-minute walk test were performed.

Results: There was significant correlation ($p < 0,05$) between the T90 and the six-minute walk test and with the components SDNN (TD) and LF, LF/HF (FD). The average heart rate during 24h-Holter had significant correlation ($p < 0,02$) with the SDNN. The paO_2 during the awake state had slight correlation ($p = 0,06$) with the SDNN (TD).

Conclusion: Some temporal and spectral components of the HRV are altered in COPD patients, and the nocturnal oxygen desaturation can play an important role in the autonomic nervous system disturb.

Key words: Autonomic nervous system, Heart rate variability, Chronic obstructive lung disease, Nocturnal oxygen desaturation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo dos principais índices temporais da variabilidade da frequência cardíaca (<i>TASK FORCE</i>, 1996)	22
Quadro 2 - Valores de normalidade dos índices temporais da variabilidade da frequência cardíaca (modificado da Sociedade Européia de Cardiologia e Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia, 1996)	23
Quadro 3 - Resumo dos principais índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca (<i>TASK FORCE</i>, 1996)	25
Quadro 4 - Valores de normalidade dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca (modificado da Sociedade Européia de Cardiologia e da Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia, 1996)	25
Quadro 5 - Resumo dos principais índices da VFC temporais e espectrais, com valores de normalidade e implicações prognósticas	29
Quadro 6 - Classificação espirométrica da DPOC (adaptado de GOLD- <i>Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>. 2006)	35
Quadro 7 - Características dos diversos estágios do sono em adulto jovem saudável (modificado de Carskadon e Dement, 1994)	40

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Análise da VFC no domínio da frequência: após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (tacograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em seus diferentes componentes de frequência, por meio de algoritmos matemáticos, como o modelo autoregressivo. FFT = transformação rápida de Fourier (ANIS RASSI JR., 1996)..... 26**
- Figura 2 - Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos (ANIS RASSI JR., 1996)..... 26**
- Figura 3 - Arquitetura do sono fisiológico em adulto jovem (KANDEL e cols, 2001)..... 38**
- Figura 4 - Sono fisiológico: características principais das fases REM e não-REM (extraído de www.pediatriasaopaulo.usp.br, Yasuhiko Okay)..... 40**
- Figura 5 - Ilustração da colocação de eletrodos de EOG, EMG e EEG (modificado de Rechtschaffen e Kales)..... 58**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por gênero, idade e IMC dos pacientes avaliados	64
Tabela 2 - Variáveis cardiológicas, espirométricas, gasométricas, polissonográficas e teste de caminhada de 6 minutos	65
Tabela 3 - Correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, do grupo estudado.....	66
Tabela 4 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} \geq 30\%$.....	67
Tabela 5 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} < 30\%$.....	68
Tabela 6 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} \geq 15\%$.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

%E Δ	Percentagem do TTS em estágios 3 e 4
%REM	Percentagem do TTS em sono REM
μ V	Micro volts
AF	Banda de alta frequência espectral
BF	Banda de baixa frequência espectral
BF/AF	Razão entre as áreas absolutas de baixa e de alta frequências
CVF%	Percentagem da capacidade vital forçada em relao ao valor predito
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EfS	Eficiência do sono
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletrooculografia
ETE	Energia total do espectro
FCM	Frequência cardíaca média
Hz	Hertz
IAH	ndice apnéia-hipopnéia
IMC	ndice de massa corporal
LF/HF	Razão entre as bandas de baixa e alta frequência espectrais
LatREM	Latência de sono REM
Lat	Latência de sono
mmHg	Milímetros de mercúrio
NREM	<i>Nonrapid eye movement</i>
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico em sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio em sangue arterial
pNN50	Razão entre NN50 e o número total de pontos do tacograma
PSG	Polissonografia
PTS	Período total do sono
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RMSSD	Raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos R-R consecutivos elevado ao quadrado

SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SDNN	Desvio padrão do tacograma
SDANN	Desvio-padrão das médias dos intervalos NN em cada segmento de 5 minutos de gravação eletrocardiográfica de 24 horas
SpO2	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio aferida por oximetria de pulso
SATmínima	Menor saturação da hemoglobina atingida durante apnéias
T ₉₀	Porcentagem de sono com saturação de hemoglobina menor que 90%
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TTR	Tempo total de registro
TTS	Tempo total de sono
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1%	Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação ao valor predito
VEF1/CVF%	Índice de Tiffenau

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	Variabilidade da frequência cardíaca	18
2.1.1	Definição	18
2.1.2	Métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca	18
2.1.3	Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (análise temporal)	21
2.1.4	Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (análise espectral)	23
2.1.5	Uso clínico da análise da variabilidade da frequência cardíaca	27
2.2	Doença pulmonar obstrutiva crônica	30
2.2.1	Definição	30
2.2.2	Epidemiologia	31
2.2.3	Fatores de risco	31
2.2.4	Histopatologia	31
2.2.5	Quadro Clínico	32
2.2.6	Exame Físico	33
2.2.7	Provas funcionais e imagens	33
2.2.8	Classificação	34
2.2.9	Tratamento	35
2.3	Sono	36
2.3.1	Sono fisiológico	37
2.3.2	Polissonografia	38
2.3.3	Sono e respiração	41
2.3.4	Sono e doença pulmonar obstrutiva crônica	42
3	OBJETIVOS	45
3.1	Geral	46
3.2	Específicos	46
4	PACIENTES E MÉTODOS	47
4.1	Tipo de estudo	48
4.2	População estudada	48
4.2.1	Critérios de inclusão	48
4.2.2	Critérios de exclusão	48

4.3	Aspectos éticos.....	49
4.4	Delineamento do estudo	49
4.4.1	Avaliação do paciente.....	49
4.4.2	Teste de caminhada de 6 minutos (TC6).....	50
4.4.3	Espirometria.....	50
4.4.4	Gasometria arterial	51
4.4.5	Holter de 24h.....	52
4.4.6	Polissonografia.....	53
4.4.7	Ecocardiograma.....	59
4.5	Análise estatística.....	59
4.6	Citações bibliográficas	59
5	RESULTADOS	60
5.1	Pacientes excluídos	61
5.2	Descrição das variáveis do grupo estudado.....	61
5.3	Análise estatística das divisões em grupo	61
5.4	Divisão em grupos segundo a percentagem de tempo total de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%	62
5.4.1	Grupo $T_{90} \geq 30\%$	63
5.4.2	Grupo $T_{90} < 30\%$	63
5.4.3	Grupo $T_{90} \geq 15\%$	63
5.4.4	Grupo $T_{90} < 15\%$	64
6	DISCUSSÃO.....	70
6.1	Pacientes excluídos	71
6.2	Pacientes estudados.....	71
6.2.1	Variáveis demográficas	71
6.2.2	Variáveis espirométricas e gasométricas.....	72
6.2.3	Variáveis da Variabilidade da Frequência Cardíaca	72
6.2.4	Variáveis polissonográficas	72
6.2.5	Variável funcional (teste de caminhada de 6 minutos)	74
6.3	Análise de correlação linear.....	74
6.3.1	Análise geral	74
6.3.2	Análise específica das divisões em grupo	76
6.4	Limitações do estudo.....	77

7 CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	81
APÊNDICES	93
ANEXO	97

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, afetando em torno de 5% da população adulta. Apesar dos avanços obtidos em relação ao entendimento da fisiopatologia e de seu tratamento, a mortalidade ainda é bastante elevada, sendo a quarta causa de morte no mundo atual. Curiosamente, a principal causa de morte em pacientes com DPOC não são as complicações respiratórias, e sim os eventos cardiovasculares^{1,2}. Alguns estudos recentes mostraram que 48% das internações de pacientes com DPOC, em um seguimento de 5 anos, ocorreram por complicações cardiovasculares. Outros estudos têm mostrado que, independentemente do gênero, idade e presença do tabagismo, a DPOC aumenta o risco cardiovascular em duas vezes^{1,2}. O(s) mecanismo(s) que liga(m) a DPOC aos eventos cardiovasculares ainda não estão totalmente esclarecidos, mas entre eles, postula-se que a inflamação sistêmica crônica e/ou distúrbio da regulação neuro-humoral possam estar envolvidos³⁻⁶. Existem evidências que estes pacientes cursam com disautonomia, hiperatividade simpática e redução do tônus vagal. Assim, é possível, que a análise de perfil autonômico cardíaco represente um elemento importante para a estratificação de risco nesta patologia.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) representa a modulação da função cardíaca pelo sistema nervoso autônomo e outros sistemas fisiológicos, podendo ser realizada de forma não invasiva pela eletrocardiografia dinâmica de 24h (sistema Holter), que é importante método de utilidade clínica e científica⁷⁻¹⁷.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Variabilidade da frequência cardíaca

2.1.1 Definição

Como se sabe os batimentos cardíacos em condições fisiológicas não são totalmente regulares, havendo pequena variação contínua entre cada batimento nos indivíduos normais em ritmo sinusal⁷⁻¹³. Por outro lado, o coração apresenta inervação autonômica simpática e parassimpática que modulam o seu funcionamento de maneira antagônica pelo balanço entre as suas respectivas atuações^{7,8,13-17}.

A VFC tem sido analisada amplamente em doenças cardiológicas⁷⁻³⁹, não-cardiológicas^{7,8,13,17,20} e em indivíduos normais^{14,17,21-23}. Vários estudos foram desenvolvidos, sendo a maioria em pacientes pós-infarto do miocárdio. Esses estudos demonstraram a redução do tônus parassimpático no período pós-infarto do miocárdio e aumento relativo do tônus simpático, determinando maior risco para o aparecimento de arritmias ventriculares malignas. Esse desequilíbrio autonômico determina a redução no limiar para a fibrilação ventricular^{24,25}. O tônus parassimpático preservado tem um papel protetor provavelmente por alteração dos mecanismos da excitabilidade da célula cardíaca^{17,26}.

2.1.2 Métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca

A análise da VFC tem sido descrita, recentemente, como um método de fácil aplicação e excelente custo-efetividade, na avaliação da função autonômica³⁰. Trata-se de um método no qual analisam-se as variações que ocorrem nos intervalos R-R da frequência cardíaca, batimento-a-batimento, que ocorrem secundariamente à respiração, estresse físico e mental, exercício, alterações hemodinâmicas e metabólicas, etc. Elas são moduladas, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo, com o parassimpático diminuindo a frequência cardíaca e aumentando a VFC e o simpático aumentando a FC e diminuindo a

VFC. A VFC pode ser determinada durante registros eletrocardiográficos de curta duração e, nestes casos, geralmente em associação com testes provocativos (manobras respiratórias, testes posturais, exercício isométrico e dinâmico, estimulação carotídea e provas farmacológicas) ou, mais freqüentemente, de forma não-invasiva, durante monitoração eletrocardiográfica ambulatorial (Holter de 24h)^{31,32}.

A utilidade clínica do sistema Holter se baseia na sua capacidade de examinar de forma contínua determinado paciente, por longo período de tempo, facilitando a deambulação e a execução de atividades diárias, além de permitir a análise das diferenças elétricas do sistema nervoso autônomo em várias situações distintas (tanto físicas como psicológicas). Ele conta com a vantagem de registrar alterações dinâmicas do fenômeno elétrico que são freqüentemente transitórias e de breve duração. Uma informação importante que pode ser fornecida nos laudos de Holter de 24h é a VFC. Assim, há mais de uma década, sabe-se que a redução da VFC ao Holter de 24h está relacionada a risco aumentado de evolução fatal, especialmente por arritmias ventriculares, em grupos selecionados de pacientes, como após o infarto do miocárdio e naqueles com diabetes³³. Está bem demonstrado que a redução dos índices de VFC apresenta valor prognóstico, forte e independente, mesmo em amostras populacionais não selecionadas, em estudos prospectivos de grande porte e em outras situações clínicas, como na insuficiência cardíaca³⁴⁻³⁷. Assim, a VFC vem deixando a esfera acadêmica e ganhando progressivamente a prática clínica. Seu estudo é particularmente útil após infarto agudo do miocárdio, quando são avaliados os índices de VFC em conjunto com outros marcadores de risco. Entre estes, a presença de arritmia ventricular complexa, potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução e depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, de tal sorte que a associação da redução da VFC com pelo menos dois destes outros marcadores, pode identificar um subgrupo de alto risco para eventos arrítmicos malignos.

Quanto à interpretação dos que valores obtidos no estudo da VFC, deve-se considerar algumas características metodológicas. O método só pode ser aplicado a pacientes que apresentem ritmo predominantemente sinusal, sem bloqueios átrio-ventriculares avançados ou taquiarritmias permanentes crônicas. A presença de ectopias freqüentes e artefatos ao Holter também podem alterar os índices obtidos. Lembramos que, para se ter resultado com qualidade, apenas pacientes com ritmo predominantemente sinusal devem ser estudados por este método, sempre após uma cuidadosa revisão manual do registro. Quanto maiores os efeitos parassimpáticos, maiores serão as flutuações ou os índices de VFC. Uma baixa variabilidade indica a depressão da atividade vagal e/ou exacerbação da atividade simpática. O tempo de monitoração pelo sistema Holter, preferencialmente, nunca deve ser inferior que 24h, embora existam defensores de 48h como sendo o tempo ideal.

Os métodos empregados pelo Holter, para avaliar a VFC, são os métodos lineares – análise no domínio do tempo e da freqüência. No domínio do tempo são utilizados métodos estatísticos ou geométricos na análise dos intervalos R-R, podendo esta ser avaliada em pequenos intervalos, batimento a batimento, representando mudanças rápidas na freqüência cardíaca; ou intervalos maiores, geralmente pelo Holter de 24h.

O domínio da freqüência (análise espectral) envolve a decomposição de séries de intervalos R-R consecutivos, em uma soma de funções sinusoidais de diferentes amplitudes e freqüências, utilizando o algoritmo de transformação de Fourier, sendo a variabilidade analisada em relação ao espectro de freqüência em Hz de seus componentes. Essas metodologias fornecem diferentes informações da influência neural e outras modificações fisiológicas sobre o coração, sendo um exame rápido, barato, não-invasivo e facilmente reproduzido quando utilizado seguindo normas convencionais¹⁷.

Tais métodos podem ser alterados pelos artefatos e pelas ectopias e, por esta razão, a maioria das medidas da VFC inclui apenas os intervalos normais, excluindo aqueles que englobam artefatos ou extra-sístoles^{8,17}.

2.1.3 Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (análise temporal)

As variáveis no domínio do tempo são divididas em duas classes: na primeira, as variáveis derivam diretamente dos intervalos R-R, como o SDNN e o SDANN, sendo amplas e dependentes das variações diurnas da frequência cardíaca e de variações respiratórias; na segunda, as variáveis são provenientes das diferenças entre os ciclos adjacentes, como o RMSSD e o pNN50, demonstrando alterações de curta duração, medidas num período longo, refletindo, principalmente as alterações do sistema nervoso parassimpático^{7-9,17,20}. O RMSSD e o pNN50 correspondem ao tônus vagal⁷⁻⁹, enquanto o SDNN é influenciado pelo tônus simpático-vagal, e apresenta fraca correlação com o pNN50¹⁸.

Os parâmetros temporais podem ser definidos da seguinte forma:

- SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos NN no registro de 24 horas): considera-se alto risco quando menor ou igual a 50ms; médio risco quando entre 51ms e 100ms, e baixo risco quando maior que 100ms⁴⁰.
- SDANN (desvio-padrão das médias dos intervalos NN em cada segmento de 5 minutos da gravação eletrocardiográfica de 24h): considera-se alto risco quando menor ou igual a 50ms; médio risco quando entre 51ms e 100ms, e baixo risco quando maior que 100ms³⁹. Esse índice tem valor prognóstico em indivíduos pós-infarto do miocárdio^{17,40}.
- RMSSD (raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes): são considerados valores normais de 15ms-39ms¹⁷. Esse índice é utilizado para a avaliação da variação autonômica nas 24 horas, sendo influenciado principalmente pelo

sistema vagal. Valores abaixo de 15ms são considerados como de alto risco (predomínio simpático) e, acima de 39ms, como de baixo risco (predomínio vagal).

- pNN50: (número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem em mais de 50ms durante a gravação de 24 horas, dividido pelo número total de intervalos NN): valores superiores a 5% definem o predomínio de atividade vagal, e inferiores a 5% para atividade simpática.

O quadro 1 e a tabela 1 a seguir resumem os principais índices temporais da VFC, bem como seus limites de normalidade.

Quadro 1 - Resumo dos principais índices temporais da variabilidade da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996)

Índices temporais – representam parâmetros estatísticos das variações da duração dos intervalos R-R do eletrocardiograma, de uma série contínua e estacionária registrada durante determinado período de tempo (minutos a horas)
mRR: – média dos intervalos RR (seg)
SDNN – desvio padrão do tacograma (seg)
RMSSD – raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos R-R consecutivos elevados ao quadrado (seg)
SDSD – raiz quadrada das diferenças entre intervalos R-R consecutivos (seg)
NN50 – número de diferenças entre intervalos R-R consecutivos superiores a 50 mseg
pNN50 – razão entre NN50 e o número total de pontos do tacograma (%)

Quadro 2 - Valores de normalidade dos índices temporais da variabilidade da frequência cardíaca (modificado da Sociedade Européia de Cardiologia e Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia, 1996)

Variável	Unidade	Valor normal
Domínio do tempo		
SDNN	ms	141 ± 39
RMSSD	ms	27 ± 12
PNN50	percentual	9 ± 7%

Legenda: SDNN – desvio padrão do tacograma (seg); RMSSD – raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos R-R consecutivos elevados ao quadrado (seg); pNN50 – razão entre NN50 e o número total de pontos do tacograma (%).

2.1.4 Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (análise espectral)

A partir do uso da transformada rápida de Fourier, os sinais periódicos da VFC podem ser desdobrados em suas diversas respostas de frequência (Hz), sendo os resultados expressos em gráficos representativos do espectro total obtido. Os sinais eletrocardiográficos são colhidos usando-se derivações ortogonais X, Y e Z, em registros de curta duração, podendo-se atualmente também serem obtidos a partir de gravações de Holter.

Seis variáveis são atualmente analisadas:

- Energia total do espectro (ETE): até 0,40 Hz – define a variância espectral, observada durante o período de registro.
- Componente espectral de baixa frequência (BF), determinado entre 0,05 e 0,15 Hz – (ms²) representa a atividade simpática e parassimpática, sendo modulado pelo barorreflexo e pelas oscilações cíclicas da pressão arterial, com pico máximo em torno de 0,10 Hz.

- Componente espectral de alta frequência (AF): determinado entre 1,15 e 0,40 Hz – (ms²): representa um puro sinal eferente de atividade vagal, modulado pela respiração. Seu pico máximo varia com as incursões respiratórias, encontrando-se geralmente em torno de 0,25Hz e correspondendo aproximadamente a 15 incursões respiratórias por minuto.
- Relação entre BF e AF: representa um índice de balanço simpático/vagal.
- Componente espectral de muito baixa frequência (MBF), na faixa entre 0,0033 e 0,04 Hz – (ms²): dependente dos mecanismos termoreguladores e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuja regulação também é efetuada pelo simpático e pelo parassimpático.
- Componente espectral de ultrabaixa frequência (UBF), na faixa de 0,003 Hz – (ms²): maior parte da variância total, mas cujo significado fisiológico ainda não está muito bem definido. Esta banda sofre influência do parassimpático e do simpático e não está presente nos registros de curta duração. Parece estar relacionada com o sistema neuroendócrino e com ritmos circadianos.

Os quadros 3 e 4 e as figuras 1 e 2, a seguir, resumem os principais índices espectrais da VFC, bem como seus limites de normalidade.

Quadro 3 - Resumo dos principais índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996)

Índices espectrais – representam parâmetros do espectro de frequências com que se manifestam as variações periódicas de uma série contínua e estacionária de intervalos RR do eletrocardiograma, registrado durante determinado período de tempo (minutos a horas)
Banda de ultra-baixa frequência espectral (0,003 Hz) >> vago e simpático
Banda de muito baixa frequência espectral (0,003 – 0,04 Hz) >> vago e simpático
Banda de baixa frequência espectral (0,05 – 0,15 Hz) >> vago e simpático
Banda de alta frequência espectral (> 0,40 – 1,15 Hz) >> vago
Razão entre as áreas absolutas de baixa e de alta frequências
razão > 1 indica simpaticotonia relativa
razão < 1 indica vagotonia relativa
razão = 1 indica anfotonia (equilíbrio vago-simpático)

Quadro 4 - Valores de normalidade dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca (modificado da Sociedade Européia de Cardiologia e da Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia, 1996)

Variável	Unidade	Valor normal
BF	ms ²	1170 ± 416
AF	ms ²	975 ± 203
BF / AF	relação	1,5 – 2,0

Legenda: BF - banda de baixa frequência espectral; AF -banda de alta frequência espectral; BF/AF – razão entre as áreas absolutas de baixa e de alta frequências.

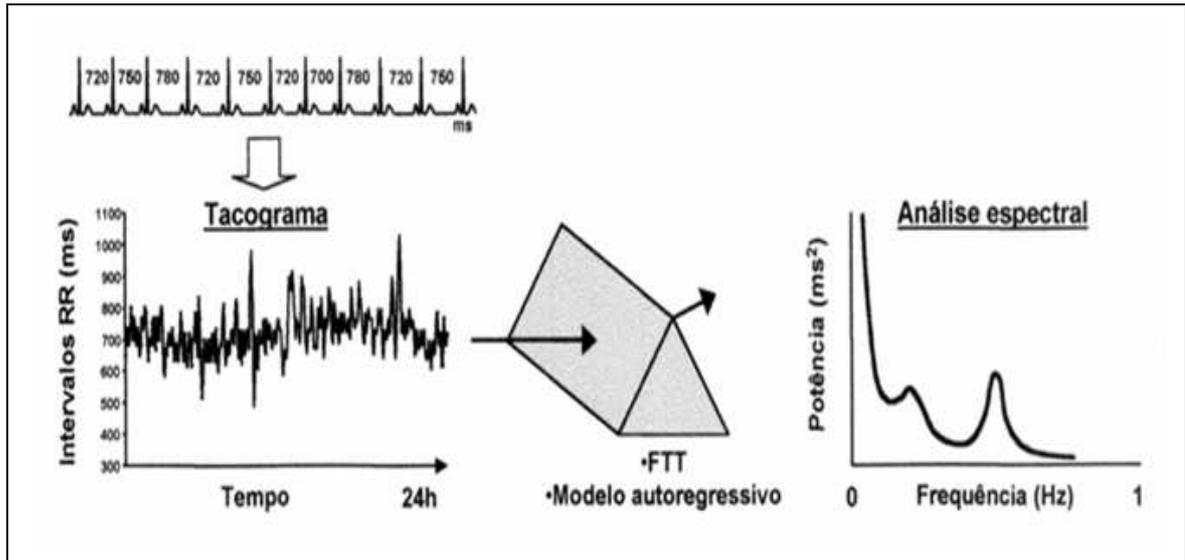


Figura 1 - Análise da VFC no domínio da frequência: após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (tacograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em seus diferentes componentes de frequência, por meio de algoritmos matemáticos, como o modelo autoregressivo. FFT = transformação rápida de Fourier (ANIS RASSI JR., 1996).

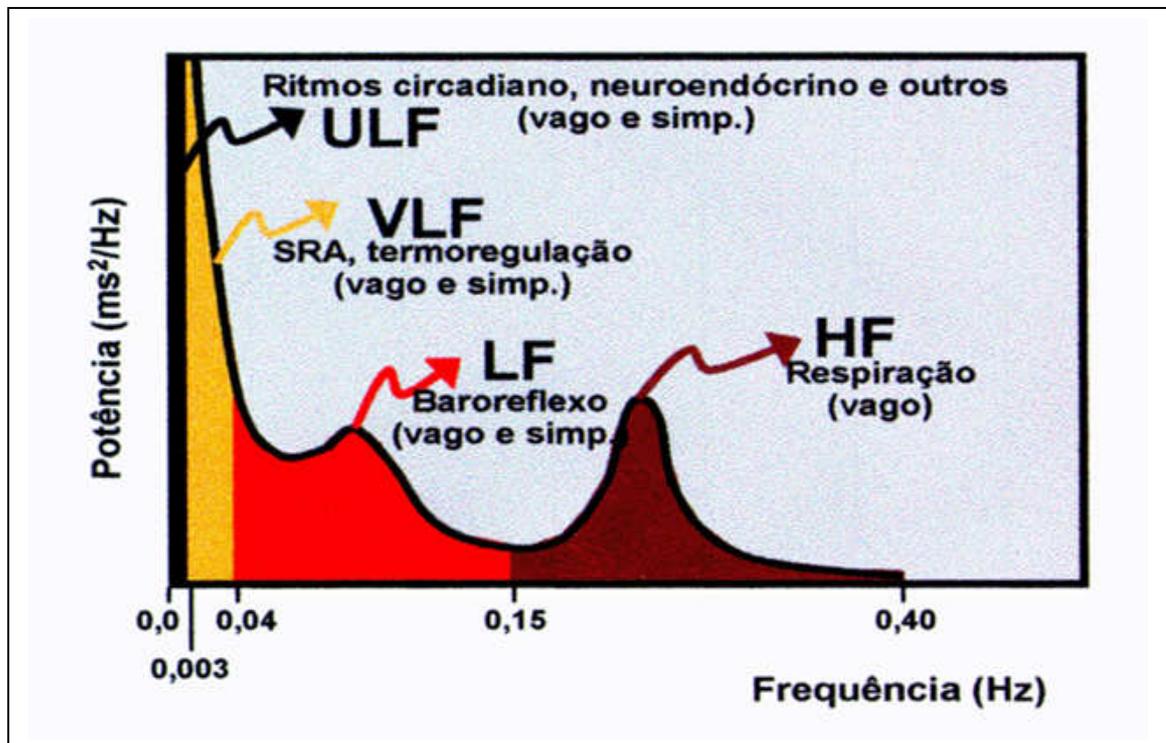


Figura 2 - Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos (ANIS RASSI JR., 1996).

2.1.5 Uso clínico da análise da variabilidade da frequência cardíaca

Os trabalhos com VFC não são uniformes, utilizam metodologias diferentes e empregam variáveis diversas, o que dificulta a análise da VFC, que sofre a influência de vários fatores como, por exemplo, a presença de ectopias ventriculares freqüentes. Além disso, são poucos os trabalhos em indivíduos normais para que os resultados sejam uniformizados.

Em 1996, a Sociedade Européia de Cardiologia¹⁷ e a Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia¹⁷ padronizaram as medidas da VFC, seu significado fisiológico e seus usos clínicos, recomendando quatro índices de VFC no domínio do tempo: SDNN, SDANN, RMSSD e índice triangular, por serem os índices com melhores propriedades estatísticas; e no domínio da freqüência: BF (energia na faixa de baixa freqüência – BF), AF (energia na faixa de alta freqüência – AF), MBF (energia na faixa de muito baixa freqüência) e UBF (energia na faixa de ultrabaixa freqüência). O índice triangular nem sempre é utilizado em protocolos clínicos devido à dificuldade metodológica de ser obtido. Ao invés do índice triangular, pode-se utilizar a análise do pNN50.

O passo inicial para o advento de vários estudos nesta área esteve relacionado com a observação de obstetras, reconhecendo que a diminuída variação de batimento a batimento em exame de cardiotocografia fetal estava relacionada com pior prognóstico ou sofrimento fetal⁴¹.

A mais larga utilização da análise da variabilidade da frequência cardíaca é na estratificação de risco para morte cardíaca e arritmica após infarto do miocárdio e na detecção e quantificação de neuropatia autonômica em pacientes com diabete mellito⁴².

O primeiro estudo em larga escala para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca por meio de monitorização ambulatorial de 24 horas foi realizado por Kleiger e

colaboradores⁴³. Foi um estudo multicêntrico pós-infarto do miocárdio, no qual a variabilidade da frequência cardíaca foi analisada por meio do desvio padrão de todos os intervalos R-R normais em registro de 24 horas. Uma variabilidade reduzida (SDNN < 50 ms) esteve relacionada com aumento de 5,3 vezes para todas as causas de mortalidade, quando comparada a uma maior variabilidade (SDNN > 100 ms).

Desde então vem sendo amplamente estudado o valor da diminuição da variabilidade da frequência cardíaca como fator de mau prognóstico em pacientes após infarto do miocárdio e vários autores têm corroborado estes achados⁴⁴⁻⁴⁶. As mensurações da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência também vêm sendo utilizadas para predizer morte após infarto do miocárdio⁴⁷.

O grau de alteração da variabilidade da frequência cardíaca em tais pacientes parece ser um marcador de mau prognóstico, independentemente de outros marcadores utilizados para estratificação de risco pós-infarto, como fração de ejeção, número de extra-sístoles ventriculares ao Holter, eletrocardiograma de alta resolução e estudo eletrofisiológico⁴⁸⁻⁵⁰.

As implicações prognósticas da reduzida variabilidade da frequência cardíaca seguindo a um infarto do miocárdio foram confirmadas pelo estudo ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*)⁴⁶, onde foram estudados 1284 sobreviventes de infarto do miocárdio. Baixos valores de variabilidade da frequência cardíaca foram associados a mortalidade em 2 anos de 10%, quando comparada a 2% nos que apresentavam variabilidade da frequência cardíaca normal. Neste mesmo estudo a avaliação do barorreflexo também teve um significativo valor prognóstico (mortalidade de 9% naqueles com depressão do barorreflexo contra 2% nos que tinham barorreflexo normal) e a combinação dos dois marcadores proveu valor prognóstico adicional maior do que um ou outro isoladamente⁴⁶.

Apesar do seu maior enfoque ser em pacientes com diagnóstico de infarto do miocárdio, o método também pode ser utilizado na avaliação prognóstica de pacientes sem

doença coronariana estabelecida, como foi observado num grande estudo populacional, um braço do estudo de Framingham, onde se avaliou o risco de novos eventos cardíacos (angina pectoris, infarto do miocárdio, morte por doença coronariana ou insuficiência cardíaca), por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios de tempo e da frequência em registro eletrocardiográfico ambulatorial com 2 horas de duração. Este foi o primeiro estudo prospectivo a identificar associação entre variabilidade da frequência cardíaca e risco de doença cardíaca⁴².

Em outro estudo realizado com pessoas que apresentaram morte cardíaca súbita não associada à doença arterial coronária, foi demonstrado que, no domínio da frequência, a variabilidade da frequência cardíaca foi significativamente menor nos pacientes sobreviventes de morte súbita cardíaca do que em controles, sugerindo uma influência autonômica anormal no coração⁵¹. Esses achados estão resumidos no quadro 5, a seguir:

Quadro 5 - Resumo dos principais índices da VFC temporais e espectrais, com valores de normalidade e implicações prognósticas

Variável	Unidade	Para população saudável (média ± DP*)	Risco de morte súbita
SDNN	ms	141 ± 39	< 50
SDANN	ms	127 ± 35	< 40
SDNNi	ms	54 ± 15	< 20
pNN50	%	9 ± 7	< 0,75
RMSSD	ms	27 ± 12	< 15
Energia total	ms ²	3466 ± 1018	
BF	ms ²	1170 ± 418	
AF	ms ²	975 ± 203	
BF/AF		1,5 – 2,0	

DP = desvio-padrão

O método pode ser utilizado, ainda, na avaliação de síncope, na insuficiência cardíaca congestiva, doença de Chagas, transplantes cardíacos, na hipertensão arterial, dentre outras doenças⁵²⁻⁵⁶. Pode ser também útil na avaliação do ritmo circadiano em pessoas saudáveis²².

Alterações nos índices de variabilidade da frequência cardíaca também vêm sendo descritas em distúrbios do sono e pulmonares, como na síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Devido à importância da associação entre doença pulmonar obstrutiva crônica, mortalidade cardíaca e sistema nervoso autônomo, e a existência de dados escassos e conflitantes na literatura, este estudo foi delineado no intuito de avaliar a função autonômica cardíaca e seu potencial papel em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

2.2 Doença pulmonar obstrutiva crônica

2.2.1 Definição

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por limitação ao fluxo aéreo, parcialmente reversível ao uso de drogas broncodilatadoras, e que evolui de forma lenta e progressiva⁵⁷, sendo a bronquite crônica e o enfisema pulmonar seus polos característicos. Bronquite crônica é diagnosticada em indivíduos que apresentam tosse produtiva, por período mínimo de três meses consecutivos em dois anos⁵⁸, excluindo-se outras causas de tosse crônica; enfisema pulmonar é o alargamento anormal dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal devido à destruição das paredes alveolares^{59,60}. As duas condições, quando associadas a determinado grau de limitação do fluxo aéreo, que é mensurado na espirometria pela relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) – (VEF1/CVF%)⁶¹, satisfazem os critérios para a definição de DPOC.

2.2.2 Epidemiologia

Do ponto de vista epidemiológico estima-se que quatro a sete por cento da população masculina branca norte-americana e um a três por cento da população feminina branca tenha DPOC. Esta prevalência tem sido estimada em 110/1000 de 1979 a 1985⁵⁷. Os índices de incidência e prevalência variam de país a país⁶². Na Inglaterra, por exemplo, a prevalência da enfermidade, dos 45 aos 64 anos é de 417/10000, chegando a 1032/10000 dos 75 aos 84 anos, valores estes de duas a quatro vezes ao da angina⁶⁶.

Em nosso país não se conhece a real prevalência de DPOC, mas estima-se que a população adulta fumante seja de 16,7 milhões de homens e 11,2 milhões de mulheres. Há ainda 2,4 milhões de tabagistas de 5 a 19 anos⁶⁷. Considerando-se que 10% a 15% dos fumantes desenvolvem DPOC⁶⁴, o Brasil teria cerca de 6 milhões de indivíduos doentes⁶⁵.

2.2.3 Fatores de risco

No que se refere aos fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC existe forte evidência de que poluição atmosférica, baixo nível sócio-econômico, uso de bebida alcoólica, baixo peso ao nascer, infecções respiratórias na infância⁶² e exposição ao cádmio e carvão sejam fatores relacionados à doença. Porém, o principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC é o tabagismo. O risco aumenta com a idade e é maior no sexo masculino, talvez pela maior prevalência de tabagismo neste gênero⁶³. Fatores como infecção por adenovírus, deficiência de vitamina C, predisposição genética e tipo sanguíneo A permanecem sem esclarecimento quanto ao seu papel no desenvolvimento da doença⁶².

2.2.4 Histopatologia

Quanto às alterações histopatológicas da DPOC, estas são caracterizadas por inflamação anormal das vias aéreas e presença de muco em abundância com alterações

celulares de todo o parênquima pulmonar⁶³. As principais características da bronquite crônica são a hipersecreção de muco⁶⁸, acompanhada de metaplasia escamosa do epitélio brônquico, diminuição do número de células ciliadas, hiperplasia de glândulas submucosas, aumento do número de células caliciformes, aglomeração de macrófagos pigmentados, aumento da massa muscular da parede brônquica e, por fim, a fibrose intramural com diminuição do calibre das vias aéreas. Por outro lado, o enfisema pulmonar caracteriza-se pela destruição dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, porém sem fibrose⁶⁰. A hipótese que melhor explica esta destruição parece ser o desequilíbrio entre proteases e antiproteases⁶⁹; o tabagismo aumenta a elastase produzida pelos neutrófilos e macrófagos e diminui a alfa-1 antitripsina, principal antielastase do pulmão. A elastase tem o poder de digerir o pulmão humano causando as alterações histopatológicas do enfisema⁷⁰.

O quadro inflamatório da DPOC é distinto ao da asma⁷¹, outra doença obstrutiva crônica, uma vez que na DPOC há predomínio de neutrófilos e macrófagos enquanto na asma são os eosinófilos que se destacam⁷² e a reversibilidade completa da obstrução após uso de broncodilatador. Isso confere um padrão fisiopatológico diverso embora os dois processos se traduzam em síndromes obstrutivas.

2.2.5 Quadro Clínico

Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas da DPOC podem variar de leves a exuberantes. Os principais sintomas são tosse, expectoração e dispnéia. Dor torácica e hemoptise são menos comuns, mas podem estar presentes principalmente nas fases avançadas da doença⁵⁷. Os pacientes bronquíticos, indivíduos de meia-idade, apresentam tosse e expectoração, nos períodos descritos em sua definição. A expectoração é constante, porém é pela manhã que se torna proeminente^{58,59}. Quando há alteração no volume e na cor do escarro expectorado, associado ao aumento da dispnéia, existe forte evidência de que o indivíduo

apresente quadro de exacerbação da doença de base, geralmente por processo infeccioso⁷³. Ainda nos pacientes bronquíticos, pode haver chieira torácica relatada por 83% dos pacientes e confirmada sibilância, ao exame físico, em 66% destes. Nos enfisematosos o principal sintoma é a dispnéia que aparece de forma insidiosa e só muito tarde limita, de modo importante, as atividades do indivíduo. Este sintoma está associado à maior perda da função pulmonar e, com isso, ao pior prognóstico⁶⁵.

2.2.6 Exame Físico

Ao exame físico os pacientes bronquíticos costumam ser brevilíneos, geralmente obesos, pletóricos, apresentam à ausculta murmúrio vesicular rude com roncos difusos e sibilância devido à grande quantidade de secreções nas vias aéreas. Por outro lado os enfisematosos recebem o diagnóstico de DPOC mais tardiamente, quando a dispnéia é mais importante. Costumam ser longilíneos, emagrecidos, têm aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax e murmúrio vesicular diminuído à ausculta pulmonar. Muitos utilizam a musculatura acessória e respiram com os lábios semicerrados, objetivando manter a pressão expiratória final positiva, retardando com isso, o aparecimento do ponto de igual pressão, responsável pelo colapamento das vias aéreas^{57,62,65,66}.

2.2.7 Provas funcionais e imagens

No que se refere à imagem na DPOC, o radiograma simples de tórax e a tomografia computadorizada são usados para corroborar o diagnóstico, identificar os pólos e quantificar a extensão do processo⁷⁴. Os pacientes bronquíticos apresentam alterações brônquicas e vasculares, o que traduz espessamento da parede brônquica e estase dos vasos oriundos da câmara cardíaca direita. Os enfisematosos apresentam hiperinsuflação pulmonar caracterizada por aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, aumento dos espaços

intercostais, retificação das cúpulas diafragmáticas e hipertransparência do parênquima pulmonar⁷⁴. Não mais da metade dos pacientes enfisematosos têm alterações ao radiograma de tórax. É a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução que chega a ter uma correlação de 90% com os achados histopatológicos⁷⁵.

Quanto à função pulmonar, a espirometria dos dois pólos da DPOC é caracterizada por padrão obstrutivo (índice VEF1/CVF menor que 70%) sendo que, a curva fluxo-volume e o volume expirado no primeiro segundo (VEF1) não são capazes de distinguir bronquíticos de enfisematosos⁷⁶. Por outro lado, volume residual (VR) aumentado e prova de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) diminuída são características de pacientes predominantemente enfisematosos⁷⁷.

A gasometria arterial dos pacientes bronquíticos geralmente apresenta hipoxemia e hipercapnia importantes⁷⁸, o que não acontece na maioria dos enfisematosos estáveis.

2.2.8 Classificação

A espirometria é essencial para o diagnóstico e descreve a gravidade das alterações estruturais da DPOC. Por motivos didáticos, a DPOC pode ser classificada, pelos achados espirométricos, em 4 estágios como descritos no quadro 6 a seguir.

Quadro 6 - Classificação espirométrica da DPOC (adaptado de GOLD- *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006*)

Classificação espirométrica	
Gravidade da DPOC	
Baseado no VEF1 pós-broncodilatador	
Estágio I: leve	VEF1/CVF < 0,70 VEF1 > 80% previsto
Estágio II: moderado	VEF1/CVF < 0,70 50% < VEF1 < 80%
Estágio III: grave	VEF1/CVF < 0,70 30% < VEF1 < 50%
Estágio IV: muito grave	VEF1/CVF < 0,70 VEF1 < 30% previsto ou VEF1 < 50% associado à falência respiratória, ou outros sintomas.

Legenda: VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF% - relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF).

2.2.9 Tratamento

A DPOC tem evolução gradual e irreversível, portanto, os objetivos do tratamento são o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida. As medidas terapêuticas mais importantes são a cessação do tabagismo, a reabilitação pulmonar, a diminuição do processo inflamatório das vias aéreas, com o alívio da obstrução e diminuição da secreção, bem como o tratamento da hipoxemia e o rápido diagnóstico e manejo das exacerbações⁷⁹. O tratamento do componente obstrutivo é feito com drogas agonistas de receptores beta2-adrenérgicos^{80,81} e anticolinérgicos quaternários⁸². Permanecem algumas dúvidas quanto ao uso de corticosteróides nas exacerbações de DPOC⁸³, e quando usada como droga de manutenção, o assunto é ainda mais controverso⁸⁴⁻⁸⁶.

Nas exacerbações infecciosas são utilizados, freqüentemente, antibióticos betalactâmicos, macrolídeos e quinolonas^{57,65}. O oxigênio suplementar sob catéter nasal deve ser oferecido àqueles pacientes com pressão parcial de oxigênio (PaO₂), medida em repouso e respirando ar ambiente, abaixo de 60 mmHg em qualquer situação clínica e, de forma domiciliar e programada, naqueles com PaO₂ abaixo de 55 mmHg⁸⁷ e naqueles com valores entre 55 e 60 mmHg mas com alguma complicação.

2.3 Sono

Definir sono não é tarefa fácil. Características e processos fisiológicos relacionados ao adormecer, despertar e manter o sono, embora bastante estudados, necessitam de maiores esclarecimentos. Definiremos sono como estado da fisiologia caracterizado pela “abolição reversível da consciência, por quiescente força motora e por elevação do limiar de respostas ao meio ambiente, que ocorre em episódios periódicos”⁸⁸.

O interesse pelo estudo do sono é tão antigo quanto a própria medicina, porém o início de sua caracterização só se deu em 1928, com o estudo de Berger⁸⁹, que primeiro realizou eletroencefalograma durante o sono e em 1939, com o primeiro livro sobre sono, escrito por Nathaniel Kleitman. A partir de então, importantes estudos nortearam o desenvolvimento da medicina do sono no século XX com a caracterização da fase de *Rapid Eye Movement* (REM) em 1953, por Aserinsky e Kleitman⁹⁰, a descoberta da ciclicidade do sono em 1957 por Dement e Kleitman⁹¹ e a atonia do sono REM por Jouvert em 1959⁹². O primeiro centro de estudos do sono foi criado em Stanford na Califórnia, EUA, para tratamento de narcolépticos, em 1970. Nas três últimas décadas o número de pesquisadores, centros e verbas destinadas ao estudo do sono têm aumentado enormemente.

A importância do estudo do sono tem razões óbvias, uma vez que passamos quase um terço de nossas vidas dormindo. Sofrimentos e prejuízos diversos decorrentes aos

distúrbios do sono são incalculáveis. Hoje conhecemos inúmeras entidades nosológicas relacionadas a distúrbio do sono e, apesar de todo desenvolvimento e conhecimento médico acumulado, esta é ainda uma área pouco explorada.

Quanto à sua avaliação, existem métodos de estudo que vão desde questionários dirigidos e simples observações de uma noite de sono, por câmaras comuns, até tomografia computadorizada de vias aéreas ou de crânio com emissão de pósitron durante uma noite de sono. Os questionários são variados e contém perguntas ao entrevistado e a seus acompanhantes, relacionadas ao sono propriamente dito e ao dia seguinte. A escala de sonolência de Epworth⁹³ é um exemplo de questionário que avalia sonolência excessiva diurna.

Mas é a polissonografia (PSG), constituída pelos registros contínuos de eletroencefalografia (EEG), eletrooculografia (EOG), eletromiografia (EMG), eletrocardiografia (ECG), variáveis respiratórias, oximetria de pulso e registro de movimentos corporais, além de ronco e posição corporal, que se constitui no mais comum exame de estudo do sono. Este pode ser feito durante toda uma noite de sono do indivíduo ou em períodos predeterminados. É o único exame que pode caracterizar os estágios do sono e possibilita correlações entre as variáveis aferidas.

2.3.1 Sono fisiológico

Uma noite de sono normal varia com a idade^{94,95}, cultura e necessidades individuais. Em geral sete a oito horas de sono por dia são o tempo necessário para um adulto jovem ter um sono considerado reparador.

O sono dos mamíferos é polifásico, dividido em estágios com movimentos rápidos dos olhos (estágio REM)⁹⁰ e estágios não-REM, estes subdivididos em estágios de um

a quatro. Um período de sono noturno tem, em geral, de quatro a seis ciclos de sono, caracterizados por apresentar um período de sono REM. Cada ciclo tem de 90 a 120 minutos de duração.

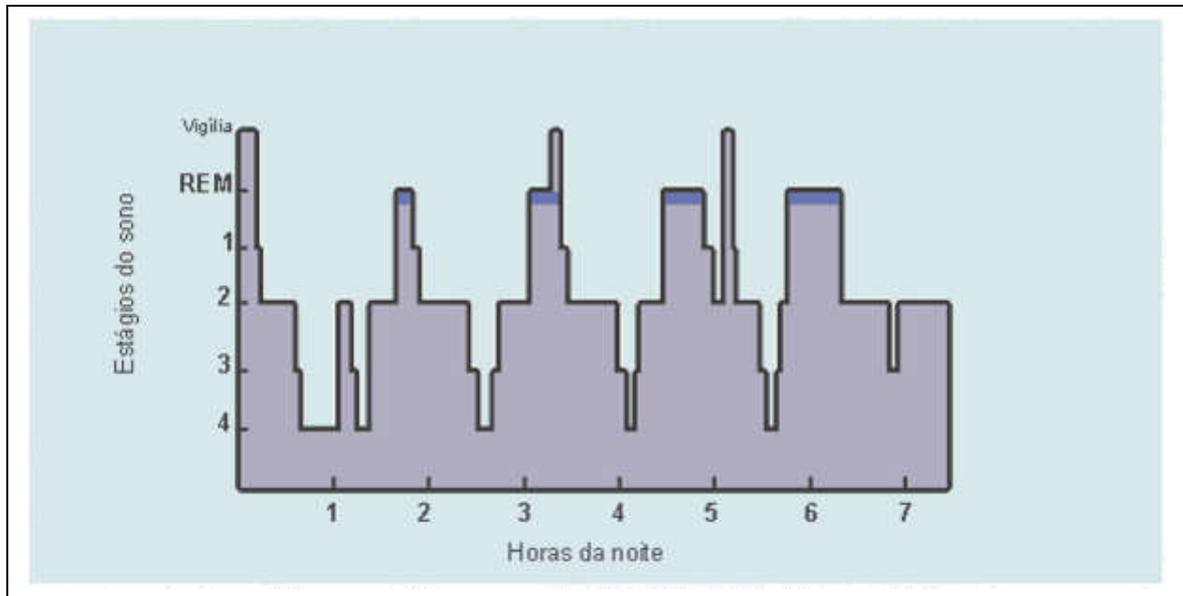


Figura 3 - Arquitetura do sono fisiológico em adulto jovem (KANDEL e cols, 2001)

2.3.2 Polissonografia

Somente o registro eletroencefalográfico durante o sono é que caracteriza seus estágios. Por este método avaliam-se potenciais de ação de células da camada córtex cerebral e é com o padrão destas ondas que caracterizamos em que estágio do sono o indivíduo se encontra.

Durante a vigília o indivíduo apresenta ondas eletroencefalográficas de baixa amplitude e alta frequência, as chamadas ondas β . Assim que evolui à vigília relaxada, em local tranquilo e silencioso, e se mantém com os olhos fechados, passa a ter ondas de maior amplitude e menos frequência, estas chamadas ondas α . O estágio 1 do sono é aquele em que o indivíduo acorda facilmente e alguns se recordam dos ruídos e estímulos do ambiente. Neste estágio as ondas são chamadas de θ e se caracterizam por apresentarem mais de 15 μV de amplitude e de 3 a 7 Hz de frequência. O seguinte, estágio 2, ou sono propriamente dito, é o

estágio que se torna mais difícil acordar o indivíduo e, a partir do qual, este assume que dormiu. O EEG revela os chamados complexos K e fusos de sono, caracterizados por cinco a sete ondas de baixa amplitude e alta frequência. Esta fase perfaz cerca de 50% do período total de sono de um indivíduo normal. Os dois estágios seguintes, 3 e 4, são chamados de sono de ondas lentas devido às características de alta amplitude e muito baixa frequência de suas ondas, chamadas ondas Δ . Quando estas ondas estão presentes em 20% do traçado de EEG o indivíduo se encontra no estágio 3 e, quando esta percentagem é maior que 50%, considera-se que o indivíduo esteja em estágio 4. Os dois estágios formam o chamado sono profundo ou sono delta.

O estágio de sono REM tem ondas muito parecidas com as do estágio 1. A caracterização deste estágio é dada não só pelo EEG, mas também pelo registro do tônus muscular, que neste momento é o menor possível, revelando a atonia própria deste estágio. Além disso, a eletrooculografia revela o REM fásico, período do REM onde há verdadeiramente o rápido movimento ocular e o REM tônico, caracterizado pela ausência deste movimento. A fase REM deve estar presente em cerca de 25% do tempo total de sono. Estas características foram definidas em 1968 por Rechtschaffen e Kales⁹⁶. As características principais do sono fisiológico, em adulto jovem, estão resumidas no quadro 7 e na figura 4, a seguir.

**Quadro 7 - Características dos diversos estágios do sono em adulto jovem saudável
(modificado de Carskadon e Dement, 1994)**

Estágios	Ondas	Voltagem	Frequência	Porcentagem dos estágios em relação ao TTS*
Vigília	β	baixa	> 13 Hz	-
Olhos fechados	α	> 15 μ V	8-13 Hz	-
Estágio I	θ	> 15 μ V	4-7 Hz	2% a 5%
Estágio II	Complexo k e fusos do sono	100 μ V < 15 μ V	2 Hz 12-14 Hz	45% a 55%
Estágios III e IV	Δ	> 75 μ V	< 4 Hz	8% (III) 10-15% (IV)
Sono REM**	θ	> 15 μ V	4-7 Hz	20-25%

* TTS = tempo total de sono ** REM = *rapid eyes movement*.

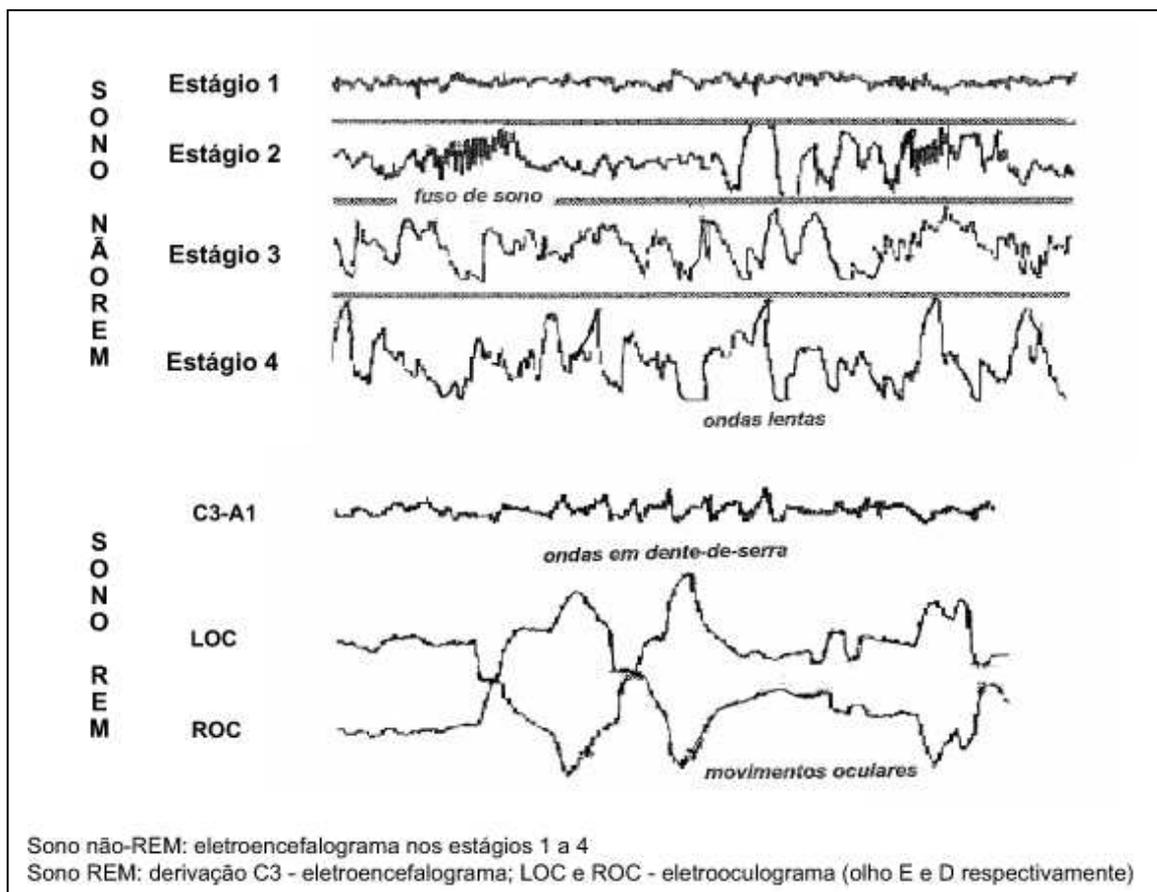


Figura 4 - Sono fisiológico: características principais das fases REM e não-REM (extraído de www.pediatriasaopaulo.usp.br, Yasuhiko Okay).

2.3.3 Sono e respiração

Muito se tem estudado nos últimos anos sobre a respiração durante o sono devido à necessidade de melhor entendimento de entidades como a síndrome de morte súbita do lactente, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e as alterações respiratórias próprias de asmáticos e portadores de DPOC. Entender a fisiologia respiratória durante o sono é a chave para um melhor manejo das enfermidades respiratórias durante o sono.

O controle da respiração pode ser voluntário ou automático. No controle voluntário os estímulos são iniciados no córtex cerebral e, no controle automático, existem neurônios na ponte e no bulbo, os chamados centros respiratórios, que são responsáveis por tal regulação⁹⁷. Durante a vigília o córtex cerebral controla a respiração suprimindo as funções da ponte e do bulbo até determinados limites. Pode-se chegar até a metade da pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) realizando voluntariamente uma hiperventilação, e diminuir variavelmente a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), realizando hipoventilação⁹⁸. Já o controle automático é regulado por neurônios do centro respiratório bulbar localizado na formação reticular do bulbo, no centro apnêustico localizado na porção inferior da ponte e no centro pneumotáxico, localizado na porção superior da mesma. Este sistema funciona para manter estreitos intervalos de PaO_2 , PaCO_2 e potencial hidrogeniônico (pH). Os atos de tossir, espirrar e deglutir são controlados pelo sistema voluntário e, se o indivíduo estiver em qualquer estágio do sono, deverá antes despertar, mesmo que não perceba, para só depois executar estes atos⁹⁹.

Cada estágio do sono tem suas próprias características em relação ao controle da respiração. A transição da vigília para o estágio 1 é caracterizada por irregularidade respiratória; quando o eletroencefalograma (EEG) revela início do estágio 1 os eletrodos respiratórios evidenciam diminuição da amplitude e da frequência respiratória. O reaparecimento de ondas alfa no traçado do EEG é associado a um certo padrão de amplitude

e de frequência respiratória. Com isso há uma instabilidade no controle ventilatório e seu ritmo se assemelha ao de Cheyne-Stokes, alternando hiperventilações e apnéias^{99,100}. Este padrão é atribuído aos neurônios integradores, ora ajustados pelo córtex, na vigília, ora ajustados por níveis mais baixos do encéfalo, no início do sono⁸⁸. No estágio 2 desaparecem estas irregularidades até que em estágios 3 e 4, o chamado sono profundo, a respiração é de controle exclusivamente automático, sendo caracterizada pela regularidade de frequência e amplitude respiratória¹⁰¹. O padrão de irregularidade volta a se apresentar no estágio REM do sono¹⁰², talvez pelos movimentos rápidos dos olhos ou pelo conteúdo dos sonhos. Evento importante neste estágio é a redução do calibre das vias aéreas superiores, causada pela atonia muscular, característica deste estágio. Somente o músculo diafragma participa da respiração, enquanto músculos acessórios e, principalmente, a musculatura da hipofaringe permanecem inertes. Este evento é de extrema importância em pacientes portadores de SAOS, constituindo este estágio o de maior risco para estes indivíduos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Além das alterações do padrão ventilatório há ainda diferentes respostas aos estímulos externos, por parte dos centros respiratórios, que chegam a ter apenas 28% de atividade em relação à vigília¹⁰⁶. Existe uma mudança do ajuste no sistema automático durante o sono a diferentes níveis de PaCO₂ explicada pela diminuição do número de neurônios ativos dos centros respiratórios.

2.3.4 Sono e doença pulmonar obstrutiva crônica

Sobre os distúrbios respiratórios do sono, vários estudos têm investigado as alterações respiratórias próprias de pacientes com DPOC. Em 1957 e 1958 Robin e colaboradores^{107,108} descreveram aumento de 10 mmHg na pressão parcial alveolar de dióxido de carbono (PACO₂). Trask e Cree¹⁰⁹, em 1962, demonstraram queda na saturação arterial de hemoglobina em portadores de DPOC e, só em 1966, Pierce e colaboradores¹¹⁰, confirmaram

a queda do oxigênio pela medida da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) durante o sono. No final da década de 1970, com o desenvolvimento de melhores oxímetros de pulso, evidenciou-se maior queda na saturação de hemoglobina durante o estágio REM¹¹¹ de pacientes com DPOC, sendo mais pronunciada durante a fase tônica deste estágio. Existem basicamente quatro hipóteses que explicam a hipoxemia e hipercapnia durante o sono de portadores de DPOC, a saber: hipoventilação alveolar, diminuição da capacidade residual funcional (CRF), distúrbios da ventilação-perfusão e associação de DPOC com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS).

A SAOS é enfermidade médica que ocorre em cerca de 5 a 15% da população. Sua fisiopatologia é caracterizada por repetidos episódios de obstrução da parte posterior da faringe durante o sono, levando à oclusão das vias aéreas superiores, seguido de queda da saturação de oxigênio, esforço inspiratório persistente e microdespertares com fragmentação do sono. A SAOS pode apresentar sintomas como sonolência diurna excessiva, cefaléia, déficit de concentração e memória, fadiga, etc. Vários estudos recentes também mostram grande associação entre SAOS e doenças cardíco-vasculares, como hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e hipertensão arterial pulmonar (especialmente no paciente portador de doença pulmonar prévia)¹¹². Ainda não se sabe a causa exata que liga a SAOS e as doenças cardíco-vasculares, mas sabe-se que existe associação com a elevação de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, favorecendo o desenvolvimento do processo aterosclerótico¹¹³. A SAOS também está associada com *drive* simpático aumentado durante o sono e a vigília e com disfunção autonômica, levando à elevada frequência cardíaca de repouso, diminuição da variabilidade dos intervalos R-R e aumento na variabilidade da pressão arterial¹¹⁴. Tanto a aterosclerose como a SAOS estão associadas com disfunção endotelial, aumento dos níveis séricos da proteína-C-reativa, aumento da interleucina-6, do fibrinogênio, aumento do inibidor

da ativação do plasminogênio e com redução da atividade fibrinolítica. A SAOS também se associa com aumento da atividade e da agregação plaquetárias e com aumento da adesão e do acúmulo dos leucócitos em células endoteliais^{115,116}. Os médicos devem estar atentos a que a SAOS pode ser um fator de risco a mais para o desenvolvimento das doenças cardíovasculares.

O diagnóstico e a gravidade da SAOS só podem ser obtidos pelo registro polissonográfico, pela quantificação do índice apnéia/hipopnéia por hora. Apnéia seria o completo colapso das vias aéreas superiores durante pelo menos dez segundos, associado à persistente esforço para respirar (apnéia obstrutiva). Hipopnéia é definida como obstrução parcial das vias aéreas durante o sono, com redução de pelo menos 50% do fluxo de ar, com queda de pelo menos 4% na saturação de oxigênio. Um índice apnéia/hipopnéia entre 5-14/hora caracterizaria a presença de SAOS leve, 15-30/h moderada, maior que 30/h grave.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O objetivo básico deste estudo é analisar a variabilidade da frequência em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e dessaturação noturna, sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

3.2 Específicos

Correlacionar a variabilidade da frequência cardíaca com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e com o teste de caminhada de 6 minutos.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo, do tipo transversal, com pacientes referenciados ao programa de reabilitação pulmonar do ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). O estudo foi realizado no período compreendido entre agosto de 2006 a agosto de 2007.

4.2 População estudada

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes encaminhados com diagnóstico clínico e funcional (espirométrico) de DPOC:

- a) Clínicos: história de tabagismo.
- b) Espirométricos: a existência de limitação do fluxo aéreo foi definida pela relação VEF1/CVF abaixo de 0,70, pós-broncodilatador.

4.2.2 Critérios de exclusão

Após história clínica detalhada, exame físico e eletrocardiograma de 12 derivações, foram adotados os seguintes critérios:

- a) Presença de outra enfermidade pulmonar detectável clinicamente;
- b) Presença de síndrome da apnéia obstrutiva do sono;
- c) Presença de insuficiência em outro órgão ou sistema (insuficiência renal, insuficiência cardíaca e insuficiência hepática);
- d) Impossibilidade técnica de realizar o Holter de 24h;

- e) Presença de condições que afetem a função neuro-autonômica: neuropatias, doenças psiquiátricas, diabetes mellitus, doença auto-imune, doença de Parkinson e certas arritmias cardíacas (ritmo de marcapasso, marcapasso atrial migratório, fibrilação atrial e extrassístoles ventriculares de alta densidade – maior 20% do total de batimentos no Holter de 24h).
- f) Uso de antidepressivos, neurolépticos, antiarrítmicos e lítio.

4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, tendo sido classificado como de risco mínimo – categoria II da regulamentação de pesquisa do homem no Brasil¹⁸, segundo resolução número 01/88, artigo 7, inciso II e artigo 13 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Todos os pacientes que participaram do estudo o fizeram de forma voluntária, depois de devidamente esclarecidos e orientados quanto à natureza do estudo, assinando o termo de consentimento livre e informado (Apêndice I).

4.4 Delineamento do estudo

4.4.1 Avaliação do paciente

Todos os pacientes participantes do estudo foram submetidos inicialmente à avaliação clínica detalhada, pela equipe médica do Serviço de Pneumologia do HUB, juntamente com o investigador principal, às terças-feiras de manhã. Neste momento uma ficha de coleta de dados era preenchida (Apêndice II), contendo identificação, queixa principal, hábitos de vida, antecedentes pessoais, antecedentes familiares, medicações em uso, exame físico com dados antropométricos. Em seguida, eram solicitadas a espirometria e a gasometria arterial e realizado o teste de tolerância ao exercício (teste de caminhada de 6 minutos).

Preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes foram informados do estudo e, concordando em participar, assinaram o termo de consentimento. Após estes procedimentos iniciais, os pacientes foram encaminhados para a realização de Holter de 24h de 3 canais e de Polissonografia. Estes dois exames foram realizados no mesmo dia, sendo que o canal do ECG foi sincronizado com os sinais do sono obtidos pela Polissonografia.

4.4.2 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

Para a determinação da tolerância ao exercício de cada paciente foi utilizado o teste de caminhada de 6 minutos, que consistiu na avaliação da distância máxima percorrida pelo paciente durante seis minutos. Este procedimento foi realizado em uma pista coberta com 25 metros de comprimento. Cada paciente realizou o teste duas vezes, em dias alternados. O primeiro teste tinha o propósito de adaptar o paciente ao procedimento adotado e, o segundo, para aferir, de fato, os valores da capacidade física. O teste de caminhada foi supervisionado pela equipe de fisioterapia do HUB, que também aferiu a SpO₂ via oximetria digital e a frequência cardíaca avaliada pelo frequencímetro Polar® Beat, Polar Electro inc; NY, USA, 2005.

4.4.3 Espirometria

Tal exame foi realizado no laboratório de função pulmonar do Hospital Universitário de Brasília, sempre pelo mesmo técnico, devidamente treinado e capacitado. Os pacientes foram pesados e medidos antes do exame.

A espirometria foi realizada com os pacientes sentados, com um adaptador que obstruía a ventilação pelas narinas. A ventilação foi totalmente bucal, com o sistema fechado com um adaptador anatômico à cavidade oral e conectado ao aparelho. Seguindo as normas da *American Thoracic Society* (ATS), os pacientes realizaram uma manobra de inspiração

máxima seguida de uma expiração forçada. Foram realizadas três destas manobras e o próprio aparelho selecionava a curva de melhor desempenho¹¹⁹. Foram estudadas as seguintes variáveis: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1/CVF%. Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais em relação aos valores preditos (CVF% e VEF1%), levando-se em conta a idade, gênero e altura dos pacientes, segundo os valores descritos por Knudson e colaboradores¹¹⁹.

O aparelho usado para realização da espirometria foi o Vmax ® - 22 series spirometer Sensor Medics Yorba Linda, Califórnia, USA, 2004.

4.4.4 Gasometria arterial

Realizada no laboratório de função pulmonar do HUB, sempre pelo mesmo profissional, habilitado para tal procedimento. Os pacientes permaneceram sentados, respirando ar ambiente, por um período de cinco minutos antes da coleta do sangue. Inicialmente realizada assepsia seguida de anestesia subcutânea adjacente à artéria radial no punho do membro não dominante, com 1ml de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Coletou-se sangue da artéria radial, com seringa de vidro de 5ml, devidamente lubrificada com heparina sódica, em volume suficiente para ocupar o espaço morto da seringa e preencher o interior da agulha. Foram então colhidos 3ml de sangue que foram imediatamente processados em aparelho diariamente calibrado pela manhã, segundo especificações do mesmo. Foram obtidas as seguintes variáveis: potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), pressão parcial de gás carbônico arterial (PaCO₂) e percentagem de hemoglobina saturada pelo oxigênio (SaO₂), expressos em mmHg e percentual de saturação, respectivamente.

O aparelho utilizado foi o Ciba Corning 278 Gas System ®, Ciba Corning, Diagnostics Corp; Medfield, USA, 2004.

4.4.5 Holter de 24h

A edição e a análise de todos os eletrocardiogramas de 24h foram realizados pelo autor do presente estudo.

Todos os pacientes realizaram a monitoração eletrocardiográfica ambulatorial contínua de 24h (Holter). Três derivações eletrocardiográficas simultâneas foram registradas durante o exame (Canal 1 - V1-2; Canal 2 - V3 e Canal 3 - V5). O tempo de gravação variou entre 21 horas e 5 minutos e 24h e 25 minutos (média de 23h e 15 minutos). Os pacientes mantiveram suas atividades habituais no dia do exame. Utilizamos o sistema de gravação CardioSmart CS-550 (Cardio Sistemas Comercial e Industrial Ltda, São Paulo, Brasil), com gravações digitais sendo feitas em cartão digital e posteriormente processadas em computador de mesa pelo *software* específico. A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi feita por um software específico do programa (ALTAIRPC® versão 6.00B – Burdick, Milton, WI). Uma revisão cuidadosa foi feita pelo investigador, para se excluir artefatos ou eventos arrítmicos do traçado. Os traçados eram divididos em segmentos de 5 minutos. Todos os batimentos ectópicos eram classificados e só os segmentos com número de ectopia menor que 2% eram utilizados. A seqüência de intervalos R-R eram analisados no domínio do tempo e da frequência.

No que concerne à análise da variabilidade dos intervalos RR do eletrocardiograma no domínio do tempo foram considerados os cinco índices a seguir:

- SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro (ms);
- SDANN: desvio padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos avaliados durante o registro (ms);
- SDNN índice: média do desvio-padrão de todos os segmentos de cinco minutos determinados no registro (ms);

- RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas: é a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes no período de análise selecionado;
- pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms, computados no período de análise selecionado (%).

Com relação à análise da variabilidade dos intervalos RR do eletrocardiograma no domínio da frequência, utilizou-se o algoritmo da transformada rápida e Fourier sendo analisados três índices:

- Área da banda espectral de baixa frequência (BF): na faixa de 0,04 a 0,15 Hz obtida do espectrograma (ms^2);
- Área de alta frequência (AF): na faixa entre 0,15 a 0,40 Hz obtida do espectrograma (ms^2);
- BF/AF: razão entre as áreas espectrais absolutas das faixas de baixa (BF) e alta (AF) frequências espectrais.

4.4.6 Polissonografia

O exame de polissonografia (PSG) de noite inteira foi realizado no Laboratório do Sono do Hospital Universitário de Brasília, na primeira noite de sono dos pacientes neste laboratório, por duas técnicas devidamente treinadas e capacitadas segundo especificações e critérios estabelecidos por Rechtschaffen e Kales⁹⁶ e revisados por Carskadon e Rechtschaffen¹¹⁷. Os pacientes foram orientados a comparecer ao laboratório às 21:00 horas. Seus cabelos deviam estar lavados e secos para adequada fixação dos eletrodos. Solicitava-se que realizassem refeição noturna como de costume, trouxessem roupas confortáveis para

dormir, não ingerissem, naquele dia, bebidas cafeinadas ou alcoólicas, e, no caso de homens, estivessem com barba e bigode feitos. Durante a realização do exame não foi permitida a permanência de acompanhantes no laboratório. Após a chegada dos pacientes ao laboratório procedia-se a colocação de eletrodos para eletroencefalografia (EEG), eletrooculografia (EOG), eletromiografia (EMG), eletrocardiografia (ECG), cintas torácica e abdominal, microfone, oxímetro de pulso, termopar para fluxos respiratórios nasal e bucal e eletrodos nas pernas, assim distribuídos:

- a) Eletroencefalograma: registrados três canais por quatro pares de eletrodos dispostos em região frontal, central e occipital, todos referenciados ao lobo da orelha contralateral (figura 5);
- b) Eletrooculograma: registrados dois canais por um eletrodo disposto em região orbitária superior direita e outro eletrodo em região orbitária inferior esquerda (figura 5);
- c) Eletromiografia submentoniana: registrado um canal por dois eletrodos em região submentoniana direita e esquerda (figura 5);
- d) Eletrocardiografia: registrado um canal por três eletrodos assim situados: um no terceiro espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda, outro no terceiro espaço intercostal na linha hemiclavicular direita e outro no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda;
- e) Cinta torácica e abdominal: registrados dois canais por duas cintas assim situadas: uma a altura dos mamilos ou quinto espaço intercostal e outra situada três centímetros acima da linha umbilical;
- f) Microfone: registrado um canal por um microfone situado na fúrcula esternal;

- g) Oxímetro de pulso: registrado um canal por um oxímetro colocado no segundo dedo da mão direita;
- h) Termopar para fluxos respiratórios: registrado um canal por um termopar instalados nas narinas e boca;
- i) Eletromiografia tibial: registrado um canal por quatro eletrodos situados dois, na face lateral da perna esquerda e, os outros dois, na face lateral da perna direita.

Os pacientes foram orientados a chamar a técnica responsável para desligamento dos eletrodos do aparelho caso necessitassem interromper o exame.

As variáveis polissonográficas estudadas foram:

- 1) Tempo total de registro (TTR): tempo total do início dos registros ao se apagar as luzes até acendê-las, dado em minutos;
- 2) Período total de sono (PTS): período compreendido entre o início do sono, ou primeiro episódio de estágio de sono, até o último, excluídos a latência de sono e o período na cama ao final do sono, dado em minutos;
- 3) Tempo total de sono (TTS): tempo total de todos os estágios do sono somados, excluídos os períodos de vigília após o início do sono, dado em minutos;
- 4) Eficiência de sono (EfS): relação do TTS por PTS, dado em valores percentuais;
- 5) Latência de sono (Lat2): tempo decorrido do apagar as luzes até o primeiro registro do estágio 2 de sono, dado em minutos;
- 6) Latência de sono REM (LatREM): tempo decorrido do início do sono até o primeiro registro de sono REM, dado em minutos;

- 7) Número de despertares (Desp): número de despertares menores que 15 segundos;
- 8) Movimentos corporais (MC): número de movimentos corporais durante o sono, inclusive mudança de decúbito;
- 9) Tempo de ronco (TRon): somatório de tempo em que o indivíduo passa roncando durante o TTS, dado em minutos;
- 10) Movimentos de pernas (MP): número dos movimentos registrados pelos eletrodos localizado nas pernas;
- 11) Mudança de estágio (ME): número de mudanças de estágios do sono ocorridos durante o TTS;
- 12) Percentagem de sono estágio I (%E1): somatório do tempo em minutos de estágio 1 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;
- 13) Percentagem de sono estágio 2 (%E2): somatório do tempo em minutos de estágio 2 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;
- 14) Percentagem de sono estágio 3 (%E3): somatório do tempo em minutos de estágio 3 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;
- 15) Percentagem de sono estágio 4 (%E4): somatório do tempo em minutos de estágio 4 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;
- 16) Percentagem de sono delta (%ED): somatório do tempo em minutos de estágio 3 e 4 de sono NREM dividido pelo TTS, dado e valores percentuais;
- 17) Percentagem de sono REM (%REM): somatório do tempo em minutos de sono REM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

- 18) Apnéia central (AC): número total de apnéias centrais (cessação de fluxo inspiratório por no mínimo cinco segundos) durante o TTS;
- 19) Apnéia obstrutiva (AO): número total de apnéias obstrutivas (cessação de fluxo inspiratório por no mínimo dez segundos) durante o TTS;
- 20) Apnéia mista (AM): número total de apnéias de gênese central e obstrutiva durante o TTS;
- 21) Hipopnéia obstrutiva (HO): número total de hipopnéias (diminuição de pelo menos 50% do fluxo inspiratório por no mínimo dez segundos) durante o TTS;
- 22) Índice de apnéia e hipopnéia (IAH): número de apnéia obstrutivas, mistas e hipopnéias por hora de sono;
- 23) Índice de distúrbios respiratórios (IDR): número de apnéias centrais, obstrutivas, mistas e hipopnéias por hora de sono;
- 24) Saturação de hemoglobina durante o sono não-REM (SpO₂NREM): média dos valores registrados da saturação da hemoglobina, mensurado por oxímetro de pulso, durante os estágios 1,2,3 e 4;
- 25) Saturação da hemoglobina durante sono REM (SpO₂REM): média dos valores registrados da saturação de hemoglobina, mensurados por oxímetro de pulso, durante o sono REM;
- 26) Saturação mínima da hemoglobina durante apnéia (SpO₂ mínima): menor saturação aferida por oxímetro de pulso durante apnéias centrais ou obstrutivas;
- 27) Tempo com saturação menos que 90% (T₉₀): percentual do TTS em que o paciente apresentar saturação da hemoglobina, medida por oxímetro de pulso, menor que 90%;

- 28) Frequência cardíaca durante o sono NREM (FCNREM): média da frequência cardíaca aferida pelos eletrodos do eletrocardiograma durante estágios NREM do sono;
- 29) Frequência cardíaca durante o sono REM (FCREM): média da frequência cardíaca aferida pelos eletrodos do eletrocardiograma durante o estágio REM do sono.

O aparelho usado para a realização da polissonografia foi o Alice 3[®] - Infant and Adult Computerized Polyssomnographic System, Geórgia, EUA.

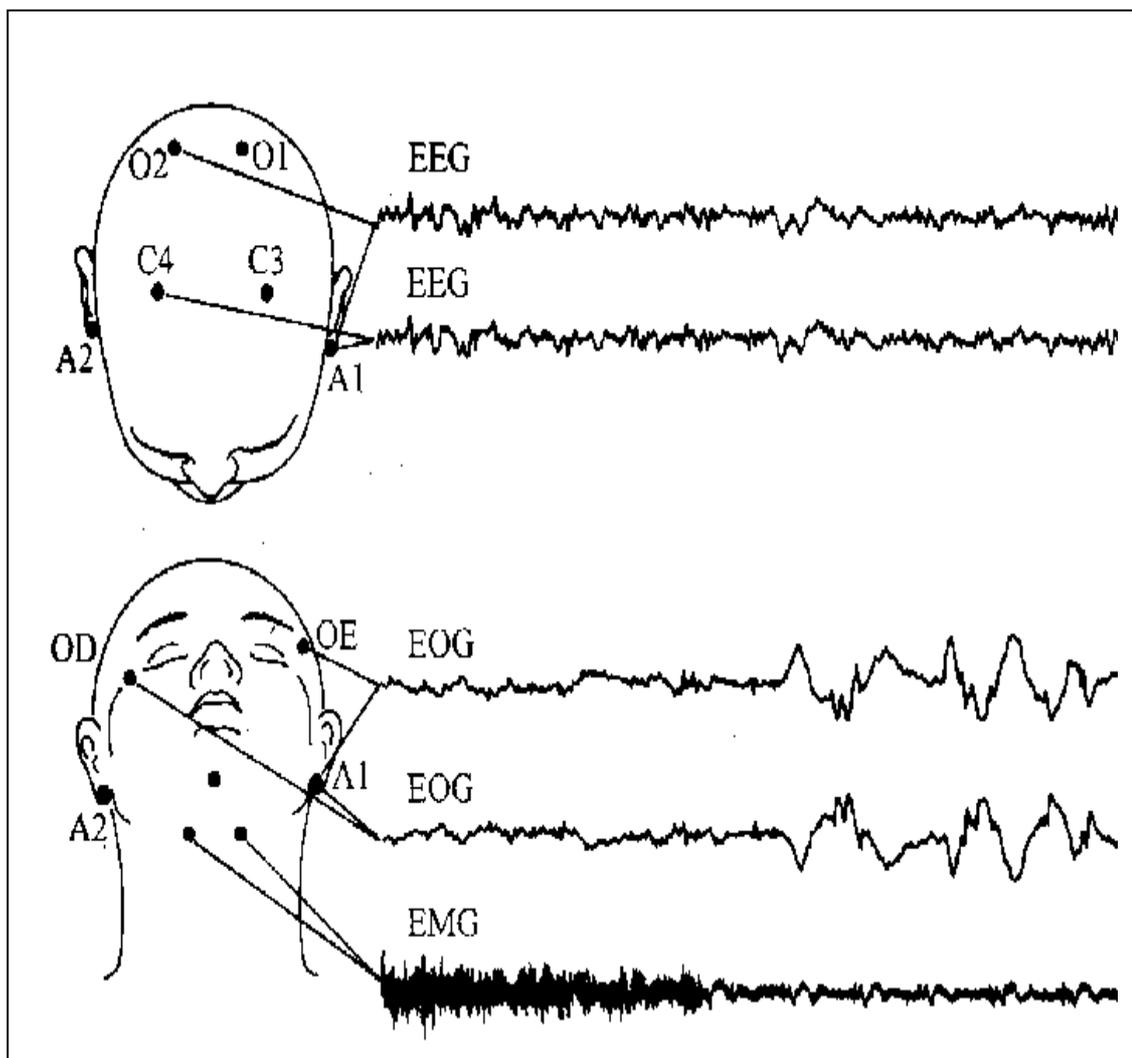


Figura 5 - Ilustração da colocação de eletrodos de EOG, EMG e EEG (modificado de Rechtschaffen e Kales)⁹⁶.

4.4.7 Ecocardiograma

Todos os pacientes realizaram Ecocardiograma Bidimensional com Doppler, com mapeamento de fluxo em cores. Em todos os pacientes foi sempre utilizado o mesmo aparelho e o exame realizado pelo mesmo examinador. Utilizou-se o Ecocardiograma SSA-660 A Xario, Toshiba Medical do Brasil (TMB), São Paulo, Brasil, 2006.

4.5 Análise estatística

Os dados obtidos são apresentados por estatística descritiva (média \pm desvio padrão) e extremos (valores mínimos e valores máximos).. A correlação entre as variáveis foi feita pelo teste de correlação de Spearman. A diferença estatística entre os dados comparados foi considerada significativa quando a probabilidade de sua casualidade for menor ou igual do que 5% ($p \leq 0,05$) e tendência estatística quando $p < 0,10$.

A geração dos relatórios e dos gráficos, bem como análises estatísticas, foram realizados por meio dos softwares SPSS 10.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*), Chicago, Illinois, EUA.

4.6 Citações bibliográficas

As referências bibliográficas são apresentadas seguindo as normas do *American College of Chest Physician*, para publicação em seu periódico.

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes excluídos

Foram inicialmente recrutados 34 pacientes com diagnóstico de DPOC, provenientes do ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília, sendo que dois pacientes (5,8%), um do gênero masculino, foram excluídos do trabalho porque o polissonógrafo apresentou defeito técnico durante a realização do exame e seis pacientes foram excluídos por apresentarem SAOS (*overlap syndrome*) na polissonografia (17,6%).

5.2 Descrição das variáveis do grupo estudado

A população efetivamente estudada foi composta por 26 pacientes, dos quais 17 (65%) eram masculinos. A média de idade do grupo era de $67,2 \pm 10$ anos, variando de 45 a 84 anos. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), observamos média de $24,6 \pm 6,2$ Kg/m², com valor mínimo de 13,6 e máximo de 46,4 Kg/m² (tabela 1).

Todos foram submetidos à gasometria arterial, espirometria, ecocardiograma bidimensional, holter 24h e polissonografia, além do teste de caminhada de seis minutos. As descrições das variáveis aferidas, do grupo estudado, estão resumidas na tabela 2.

5.3 Análise estatística das divisões em grupo

Usando o teste de Spearman correlacionamos os índices temporais e espectrais da variabilidade da frequência cardíaca com variáveis gasométricas, espirométricas, funcionais e do sono, além da frequência cardíaca média ao Holter 24h (FCM), expressa em batimentos por minuto (bpm). Os resultados estão resumidos na tabela 3.

A PaO₂ na vigília não se correlacionou significativamente com nenhum índice da VFC, quer temporal ou espectral. Notou tendência clara de correlação com o a relação BF/AF ($p = 0,06$; $r = 0,38$), ou seja, quanto menor a PaO₂ em vigília, menor a razão BF/AF.

Já o teste de caminhada dos seis minutos se correlacionou de forma positiva, forte e significativa com o SDNN ($p = 0,006$; $r = 0,62$) e com o componente espectral BF ($p = 0,03$; $r = 0,50$). Também encontramos significativa e negativa correlação entre o teste de caminhada dos seis minutos e o T_{90} ($p = 0,03$; $r = -0,49$).

Também observamos correlação significativa e negativa entre o T_{90} e alguns componentes espectrais da variabilidade da frequência cardíaca: BF ($p = 0,02$; $r = -0,43$) e LF/HF ($p = 0,04$; $r = -0,39$) e tendência de correlação com o SDNN ($p = 0,08$; $r = -0,34$).

A SAT mínima não se correlacionou significativamente com nenhum índice da variabilidade da frequência cardíaca.

O índice VEF1/CVF% não se correlacionou significativamente com nenhum índice da variabilidade da frequência cardíaca, quer temporal, quer espectral.

A percentagem de estágio REM de sono (%REM) não se correlacionou significativamente com nenhum índice de variabilidade da frequência cardíaca.

Em relação à percentagem de estágio delta de sono (%E Δ), esta não se correlacionou significativamente com nenhum índice de variabilidade da frequência cardíaca.

Quanto à frequência cardíaca média ao Holter 24h (FCM), teve correlação significativa e negativa com o componente temporal SDNN ($p < 0,02$; $r = -0,58$) e tendência de correlação com o RMSSD ($p = 0,08$; $r = -0,34$).

5.4 Divisão em grupos segundo a percentagem de tempo total de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%

Quando dividimos os pacientes quanto ao T_{90} , maior e igual ou menor que 30% do TTS, obtivemos 11 pacientes acima e 15 abaixo deste valor.

Quando dividimos os pacientes quanto ao T_{90} , maior e igual ou menor que 15% do TTS, obtivemos 13 pacientes acima e 13 pacientes abaixo deste valor.

5.4.1 Grupo $T_{90} \geq 30\%$

11 pacientes foram incluídos neste grupo.

- Não houve correlação estatisticamente significativa entre a PaO₂ em vigília com nenhuma variável estudada.
- O Teste de Caminhada de 6 minutos se correlacionou de forma forte e significa com o SDNN ($p = 0,04$; $r = +0,83$), com a relação LF/HF ($p = 0,005$; $r = -0,94$) e, ainda, com o T_{90} ($p = 0,005$; $r = +0,94$).
- A SAT_{mínima} se correlacionou significativamente com a relação VEF1/CVF% ($p = 0,005$; $r = +0,90$).
- A relação VEF1/CVF% se correlacionou com o índice espectral LF/HF ($p = 0,02$; $r = +0,66$).
- A FCM se correlacionou com o SDNN ($p = 0,03$; $r = -0,65$).

Estes dados estão resumidos na tabela 4.

5.4.2 Grupo $T_{90} < 30\%$

15 pacientes foram incluídos neste grupo. Não houve correlação estatisticamente significativa com o PaO₂ em vigília, com o Teste de Caminhada de 6 minutos, com a SAT mínima e nem com a relação VEF1/CVF%. A %E Δ correlacionou significativamente com a relação BF/AF ($p = 0,02$; $r = 0,56$). A FCM também se correlacionou com os índices temporais SDNN ($p = 0,04$; $r = -0,52$) e RMSSD ($p = 0,02$; $r = -0,56$). Estes dados estão resumidos na tabela 5.

5.4.3 Grupo $T_{90} \geq 15\%$

13 pacientes foram incluídos neste grupo. A PaO₂ em vigília não se

correlacionou significativamente com nenhuma variável estudada. Houve correlação estatisticamente significante entre o Teste de Caminhada de 6 minutos com o SDNN ($p = 0,03$; $r = +0,73$), entre a FCM e o SDNN ($p = 0,003$; $r = -76\%$) e, também, entre a relação VEF1/CVF% com a SATmin ($p = 0,05$; $r = +0,66$). Estes dados estão resumidos na tabela 6.

5.4.4 Grupo $T_{90} < 15\%$

13 pacientes foram incluídos neste grupo. Não houve nenhuma correlação estatisticamente significante neste grupo.

Tabela 1 - Distribuição por gênero, idade e IMC dos pacientes avaliados

Pacientes	Variáveis		
	Gênero (M/F)	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)
1	F	65	23,8
2	F	67	13,6
3	F	68	22,1
4	F	68	22,4
5	M	72	29,6
6	M	68	19,0
7	F	66	18,6
8	F	84	20,0
9	M	65	21,1
10	M	75	19,8
11	F	68	27,8
12	M	69	24,5
13	M	45	18,0
14	M	74	28,1
15	M	78	23,1
16	F	64	32,0
17	M	58	46,4
18	F	57	27,0
19	M	81	21,4
20	M	66	23,4
21	M	49	29,2
22	M	64	29,7
23	M	84	22,5
24	M	62	23,0
25	M	80	27,0
26	M	51	25,2
Média	-	67,2	24,6
DP*	-	10,0	6,2

* Desvio padrão

Tabela 2 - Variáveis cardiológicas, espirométricas, gasométricas, polissonográficas e teste de caminhada de 6 minutos

Variáveis	n	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média ± desvio padrão
FCM (bpm)	26	67,0	99,0	80,9 ± 8,7
AF (ms ²)	26	7,9	1042,6	193,3 ± 205,8
BF (ms ²)	26	22,0	868,5	275,1 ± 214,8
SDNN (ms)	26	58,0	139,0	99,1 ± 27,1
RMSSD (ms)	26	7,0	70,0	28,3 ± 17,1
BF/AF	26	,74	12,2	4,0 ± 3,0
PNN50 (%)	26	,05	22,5	4,6 ± 5,7
VEF1/CVF (%)	26	28	75	46,1 ± 13,3
VEF1 (%)	26	28	106	49,2 ± 17,1
CVF (%)	26	24	144	80,9 ± 22,6
PaO2 (mmHg)	26	49,0	81,6	62,6 ± 6,9
TC6 (metros)	26	169,0	582,0	425,2 ± 88,1
T90 (% TTS)	26	,00	100,0	30,3 ± 33,6
SATmin (%)	26	60	89	73,3 ± 12,1
% EΔ	26	,00	25,6	11,6 ± 6,4
%REM	26	,00	22,2	10,3 ± 6,3

Legenda: FCM – frequência cardíaca média ao Holter de 24h; AF: banda espectral de alta frequência; BF – banda espectral de baixa frequência; SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; BF/AF – relação entre as bandas espectrais de baixa e de alta frequência; pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms; VEF1/CVF%-relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF); VEF1- volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF- capacidade vital forçada; PaO2 – pressão parcial de oxigênio em sangue arterial; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos; T₉₀ – porcentagem de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%; SAT mínima – menor saturação aferida por oxímetro de pulso; %EΔ – porcentagem do tempo total do sono (TTS) em estágios 3 e 4; %REM – porcentagem do TTS em sono REM.

Tabela 3 - Correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, do grupo estudado

	SDNN	pNN50	RMSSD	BF	AF	BF/AF
PaO₂ (mmHg)						
p	0,10	0,71	0,73	0,19	0,73	0,06
r	0,33	-0,07	-0,07	0,26	-0,07	0,38
TC6 (m)						
p	0,006	0,64	0,73	0,03	0,77	0,12
r	0,62	0,11	0,08	0,50	0,07	0,38
T₉₀ (%TTS)						
p	0,08	0,91	0,68	0,02	0,58	0,04
r	-0,34	0,02	0,08	-0,43	-0,11	-0,39
SATmínima (%)						
p	0,28	0,11	0,14	0,37	0,28	0,43
r	-0,23	-0,34	-0,32	-0,19	-0,24	0,17
VEF1/CVF (%)						
p	0,67	0,45	0,77	0,60	0,71	0,12
r	0,08	-0,15	-0,05	0,10	-0,07	0,30
%REM						
p	0,17	0,51	0,62	0,30	0,40	0,18
r	-0,27	-0,13	-0,10	-0,34	0,28	-0,26
%EΔ						
p	0,82	0,45	0,47	0,57	0,65	0,97
r	0,07	0,25	0,24	-0,19	0,15	0,009
FCM(bpm)						
p	0,002	0,19	0,08	0,15	0,26	0,67
r	-0,58	-0,26	-0,34	-0,28	-0,22	0,08

Legenda – FCM – frequência cardíaca média ao Holter de 24h; AF: banda espectral de alta frequência; BF – banda espectral de baixa frequência; SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; BF/AF – relação entre as bandas espectrais de baixa e de alta frequência; pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms; VEF1/CVF%-relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF);PaO₂ – pressão parcial de oxigênio em sangue arterial; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos; T₉₀ – porcentagem de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%; SAT mínima – menor saturação aferida por oxímetro de pulso; %EΔ – porcentagem do tempo total do sono (TTS) em estágios 3 e 4; %REM – porcentagem do TTS em sono REM.

Tabela 4 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} \geq 30\%$

$T_{90} \geq 30\%$						
	SDNN	pNN50	RMSSD	BF	AF	BF/AF
PaO₂						
p	0,34	0,84	0,63	0,57	0,82	0,16
r	0,33	0,07	0,17	0,20	-0,07	0,48
TC6						
p	0,04	0,20	0,20	0,32	0,20	0,005
r	0,82	0,60	0,60	0,48	0,60	-0,94
SATmínima						
p	0,92	0,50	0,58	0,96	0,63	0,37
r	0,04	-0,30	-0,25	0,01	-0,21	0,40
VEF1/CVF%						
p	0,68	0,20	0,26	0,82	0,06	0,02
r	0,13	-0,41	-0,36	-0,07	-0,57	0,66
%EΔ						
p	0,45	0,45	0,47	0,57	0,65	0,97
r	0,25	0,25	0,24	-0,19	0,15	0,009
FCM						
p	0,03	0,88	0,73	0,65	0,66	0,81
r	-0,64	-0,05	-0,11	-0,15	-0,14	0,08

Legenda: FCM – frequência cardíaca média ao Holter de 24h; AF: banda espectral de alta frequência; BF – banda espectral de baixa frequência; SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; BF/AF – relação entre as bandas espectrais de baixa e de alta frequência; pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms; VEF1/CVF%-relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF); VEF1- volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF- capacidade vital forçada; PaO₂ – pressão parcial de oxigênio em sangue arterial; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos; T_{90} – porcentagem de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%; SAT mínima – menor saturação aferida por oxímetro de pulso; %E Δ – porcentagem do tempo total do sono (TTS) em estágios 3 e 4; %REM – porcentagem do TTS em sono REM.

Tabela 5 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} < 30\%$

$T_{90} < 30\%$						
	SDNN	pNN50	RMSSD	BF	AF	BF/AF
PaO ₂						
p	0,92	0,26	0,29	0,57	0,31	0,64
r	0,02	-0,30	-0,29	0,20	-0,02	0,12
TC6						
p	0,15	0,74	0,72	0,49	0,88	0,49
r	0,43	-0,10	0,60	-0,11	-0,04	0,21
SATmínima						
p	0,15	0,09	0,17	0,22	0,18	0,57
r	-0,38	-0,44	-0,37	-0,33	-0,36	0,15
VEF1/CVF%						
p	0,50	0,81	0,82	0,27	0,80	0,93
r	0,18	-0,06	0,06	0,30	0,06	0,02
% EΔ						
p	0,49	0,42	0,27	0,86	0,36	0,02
r	-0,19	-0,22	-0,30	0,05	-0,25	0,56
FCM						
p	0,04	0,14	0,02	0,31	0,32	0,58
r	-0,52	-0,39	-0,56	-0,27	-0,27	0,15

Legenda: FCM – frequência cardíaca média ao Holter de 24h; AF: banda espectral de alta frequência; BF – banda espectral de baixa frequência; SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; BF/AF – relação entre as bandas espectrais de baixa e de alta frequência; pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms; VEF1/CVF%-relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF); PaO₂ – pressão parcial de oxigênio em sangue arterial; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos; T_{90} – porcentagem de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%; SAT mínima – menor saturação aferida por oxímetro de pulso; %EΔ – porcentagem do tempo total do sono (TTS) em estágios 3 e 4.

Tabela 6 - Análise de correlação entre os índices temporais e espectrais da variabilidade dos intervalos R-R com variáveis gasométricas, espirométricas, polissonográficas e do teste de caminhada de 6 minutos, no grupo de pacientes com $T_{90} \geq 15\%$

$T_{90} \geq 15\%$						
	SDNN	pNN50	RMSSD	BF	AF	BF/AF
PaO₂						
p	0,08	0,54	0,31	0,59	0,93	0,30
r	0,51	0,19	0,31	0,17	-0,02	0,32
TC6						
p	0,03	0,08	0,08	0,13	0,18	0,32
r	0,73	0,64	0,64	0,57	0,52	-0,40
SATmínima						
p	0,95	0,26	0,35	0,83	0,49	0,41
r	-0,02	-0,42	-0,35	0,08	-0,26	-0,31
VEF1/CVF%						
p	0,85	0,18	0,16	0,39	0,09	0,18
r	-0,05	-0,39	-0,40	-0,25	-0,48	0,39
% EΔ						
p	0,68	0,55	0,54	0,90	0,70	0,59
r	-0,12	0,18	0,18	0,03	0,11	0,16
FCM						
p	0,003	0,63	0,44	0,57	0,47	0,72
r	-0,76	-0,14	-0,23	-0,17	-0,22	0,10

Legenda: FCM – frequência cardíaca média ao Holter de 24h; AF: banda espectral de alta frequência; BF – banda espectral de baixa frequência; SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais durante o registro; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; L BF/AF – relação entre as bandas espectrais de baixa e de alta frequência; pNN50: porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais e adjacentes que são maiores do que 50 ms; VEF1/CVF%-relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF);PaO₂ – pressão parcial de oxigênio em sangue arterial; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos; T_{90} – porcentagem de sono com saturação da hemoglobina menor que 90%; SAT mínima – menor saturação aferida por oxímetro de pulso; %E Δ – porcentagem do tempo total do sono (TTS) em estágios 3 e 4.

6 DISCUSSÃO

6.1 Pacientes excluídos

Do total de 34 pacientes recrutados no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília, houve perda de 2 pacientes, o que significou 5,8% da amostra. Consideramos um percentual bastante razoável, haja vista as inúmeras dificuldades relacionadas à patologia de base e para a realização de todos os exames. Estes dois pacientes foram excluídos por problemas técnicos relacionados ao polissonógrafo. Não observamos diferenças estatísticas significativas quanto à idade, o IMC e as variáveis espirométricas entre os dois grupos de pacientes, os 2 excluídos e os 26 estudados, nos permitindo concluir que ambos estavam igualmente enfermos, e que os excluídos não eram nem mais nem menos graves.

6.2 Pacientes estudados

6.2.1 Variáveis demográficas

Em relação às variáveis demográficas, os 26 pacientes estudados se distribuíram em 17 (65%) do sexo masculino e 9 (35%) do sexo feminino. A maior parte dos estudos epidemiológicos em DPOC cita sua maior incidência no gênero masculino, talvez por maior prevalência do tabagismo em homens. O consenso Brasileiro descreve uma proporção de dois homens para uma mulher portadora de DPOC. Sherril e colaboradores, em 1990, nos consensos Americano⁵⁷ e Britânico⁶⁶, descreveram predomínio ainda maior do sexo masculino. Portanto, a desproporção encontrada por nós, com marcante predomínio masculino, é concordante com a literatura^{57,66}. Encontramos a média de idade dos nossos pacientes de $67,2 \pm 10$ anos, o que é concordante com os consensos e estudos epidemiológicos em DPOC^{57,62,66,120}. Todos os indivíduos foram fumantes.

6.2.2 Variáveis espirométricas e gasométricas

Em relação aos dados espirométricos, a amostra estudada apresentou importante grau de obstrução das vias aéreas, em geral sendo classificados pela classificação de GOLD¹²¹ como de gravidade moderada à grave. A média do índice VEF1/CVF% foi de $46,1 \pm 13,0\%$, com mínimo de 28% e máximo de 70%. A PaO₂ média foi de $62,6 \pm 6,9$ mmHg, variando de 49,0 mmHg à 81,6 mmHg, valor bastante compatível para pacientes com DPOC. A PaCO₂ média também não foi muito alta, sendo de $36,6 \pm 5,3$ mmHg, variando de 30,2 mmHg à 49,7 mmHg. É sabido que existe grande variação nos níveis de PaO₂ e de PaCO₂ em pacientes com DPOC, e que pode não haver correlação entre os graus de hipoxemia e hipercapnia com a gravidade da obstrução¹²².

6.2.3 Variáveis da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Em relação à análise das variáveis da VFC, observamos, na amostra estudada, um perfil disautônomo, com redução do tônus parassimpático e predomínio relativo do tônus simpático (a média da relação BF/AF foi 4,0; dos 26 pacientes, apenas 2 tinham a relação menor que 1,0 e 24 com relação maior ou igual a 1,0). No domínio temporal, observamos pNN50 médio bastante baixo (4,66%), corroborando a depressão da atividade vagal. Já o SDNN e o RMSSD médios estão também um pouco baixos (99,0ms e 28,3ms, respectivamente), mostrando, também, depressão da atividade parassimpática.

6.2.4 Variáveis polissonográficas

Observamos o tempo total de sono médio de nossos pacientes foi de $329,5 \pm 78,7$ minutos, cerca de 5 horas e meia, um pouco inferior ao desejado, mas concordante com as revisões de Martinez⁸⁸ e Carskadon¹¹⁷, para pacientes nesta faixa etária. Observamos eficiência do sono (EFS) média de 73,2%, um pouco abaixo do ideal para

indivíduos saudáveis desta faixa etária, que gira em torno de 80%, talvez pelo quadro de insuficiência respiratória crônica. Quanto à latência do sono, observamos que a média de $28,4 \pm 30,5$ minutos foi discretamente acima do esperado⁸⁸. Quanto à latência do sono REM (LatREM), encontramos uma média de 148 ± 97 minutos. Metade dos pacientes (13) tiveram LatREM além dos esperados 150 minutos e 1 paciente teve privação de sono REM.

Quanto à distribuição percentual por estágios do sono, observamos, na média, diminuição do sono de ondas lentas (DELTA) e diminuição do estágio REM do sono, com médias de 11,61% e de 10,28%, respectivamente. Proporcionalmente, houve aumento nos estágios 1 e 2 do sono.

Com relação às variáveis respiratórias durante o sono, o IAH médio foi de 6,4, sendo que 6 pacientes obtiveram índice maior que 5, caracterizando SAOS, segundo Hla e colaboradores (2 com SAOS leve, 3 moderados e 1 severo, com IAH de 34), sendo excluídos do estudo. Interessante observar que, da amostra inicial, 17,6% apresentavam *overlap syndrome*, a associação de DPOC e SAOS. Em 1980, num estudo de 26 pacientes, Guilleminault e colaboradores, observaram que 85% destes pacientes apresentavam elevado IAH, sugerindo que a associação entre DPOC e SAOS fosse comum¹²³. Tavares em 1992, numa série de 17 pacientes encontrou uma prevalência de 11,7% de associação entre DPOC e SAOS¹²⁴. Chaouat e colaboradores, numa série de 265 pacientes, observaram que 11% destes apresentaram *overlap syndrome*¹²⁵. Nossos dados estão um pouco acima dos observados na literatura, apesar de resultados conflitantes descritos em diversos trabalhos.

A saturação da hemoglobina média do grupo estudado foi de $91,6 \pm 2,5\%$, quando despertos. No sono, devido à diminuição na ventilação e a fatores inerentes ao DPOC, como a alteração da relação ventilação/perfusão¹²⁶ e a diminuição da CRF^{127,128}, quase metade dos pacientes apresentou mais de 30% do TTS com saturação de hemoglobina abaixo de 90% (T₉₀), tornando-os mais propensos às complicações decorrentes da má oxigenação tecidual.

6.2.5 Variável funcional (teste de caminhada de 6 minutos)

Em relação ao teste de caminhada de 6 minutos, a média obtida foi de 425 ± 88 metros, variando de 169 metros a 582 metros, sendo esta distância, em média, 83% do previsto, considerando-se idade, sexo, altura e peso. Este decréscimo funcional é plenamente justificável pela insuficiência respiratória crônica da amostra estudada.

6.3 Análise de correlação linear

6.3.1 Análise geral

Na investigação de possíveis associações entre variáveis autonômicas com variáveis funcionais, gasométricas, espirométricas e polissonográficas, utilizamos a análise de correlação linear de Spearman, que investiga a força e significância estatística de possíveis associações entre as variáveis, com a melhor associação linear existente.

De forma geral, a PaO₂ não se correlacionou significativamente com nenhuma variável autonômica avaliada, quer seja no domínio do tempo, quer seja no domínio da frequência. Já o teste de caminhada de 6 minutos se correlacionou com uma variável temporal (SDNN) e com uma variável espectral (BF). O SDNN reflete o balanço entre atividade vagal e simpática. Na média, este balanço foi um pouco diminuído, refletindo depressão da atividade vagal e predomínio simpático. O componente espectral de baixa frequência (BF), quando avaliado em circunstâncias estritamente controladas, é influenciado principalmente pela atividade simpática, porém, em registros de Holter de 24h, sob condições irrestritas, reflete principalmente a atividade parassimpática^{130,131}. A forte correlação positiva entre esses dois índices de VFC com o teste de caminhada de 6 minutos mostra que os pacientes que mais caminharam, em melhor classe funcional, foram aqueles que apresentaram essas duas variáveis mais elevadas, ou seja, com predomínio da atividade vagal em relação ao simpático.

A correlação negativa observada entre o teste de caminhada de 6 minutos com o T_{90} indica que os pacientes em pior classe funcional são aqueles que apresentam dessaturação noturna mais prolongada.

Em relação ao T_{90} , observamos correlação significativa com dois componentes espectrais da VFC, com a relação BF/AF e, principalmente, com o componente BF. Sendo esta correlação negativa, observamos que os pacientes com T_{90} mais elevados, com dessaturação noturna mais prolongada, se associaram com componente BF mais baixos, podendo refletir depressão da atividade parassimpática ao Holter.

A gravidade da obstrução dos nossos pacientes expressa pelo índice VEF1/CVF%, não se correlacionou significativamente com nenhum índice da VFC. Da mesma forma, não existiram correlações com outras variáveis polissonográficas, como SAT min, %REM ou %EA.

A frequência cardíaca média ao Holter teve correlação significativa e negativa com o SDNN, o que nos parece óbvio, pois os indivíduos com frequência cardíaca mais elevada foram aqueles com menor valor de SDNN, ou seja, com depressão da atividade vagal e predomínio simpático.

Em resumo, das diversas variáveis analisadas, apenas dois parâmetros se correlacionaram significativamente com as variáveis da VFC estudadas. Um funcional, o teste de caminhada dos 6 minutos, que teve correlação tanto com índices temporais quanto espectrais, sugerindo que os indivíduos em pior classe funcional têm um perfil disautônomo mais alterado. O outro, o T_{90} , que se correlacionou com índices espectrais. Esses dados sugerem que, independentemente da gravidade do DPOC, expressa por parâmetros gasométricos em vigília ou espirométricos, o que de fato contribuiu para a alteração da atividade autonômica cardíaca foi o tempo de dessaturação noturna, levando a crer que a má

oxigenação noturna poderia contribuir para mudanças do perfil autonômico, em geral com depressão da atividade parassimpática e predomínio simpático. Esse desbalanço autonômico poderia conferir maior gravidade a esse grupo de pacientes, que além de obstruídos teriam forte dessaturação noturna.

6.3.2 Análise específica das divisões em grupo

Dividimos os pacientes quanto ao T_{90} , maior ou igual e menor que 30% e 15% do TTS.

No grupo $T_{90} \geq 30\%$ novamente não houve correlação entre a PaO₂ em vigília com nenhuma variável estudada. Houve correlação do teste de caminhada de 6 minutos e da FCM com o SDNN e do teste de caminhada de 6 minutos com a relação LF/HF. Nesse grupo específico também identificamos correlação da relação VEF1/CVF% com o índice espectral LF/HF, sugerindo que nesse grupo de pacientes mais dessaturados no sono, alterações obstrutivas alterariam mais o perfil autonômico. A SATmínima também se correlacionou com a relação VEF1/CVF%, o que nos pareceu óbvio, tendo em vista que os indivíduos mais dessaturados no período do sono seriam aqueles mais graves, com padrão obstrutivo mais severo.

No grupo $T_{90} < 30\%$ observamos pouca alteração dos índices autonômicos estudados. A PaO₂ em vigília, o teste de caminhada de 6 minutos, a SAT mínima e a relação VEF1/CVF% não se correlacionaram significativamente com os índices de VFC. Esses dados nos sugeriram que nesse grupo de indivíduos, menos dessaturados no sono, com oxigenação tissular mais adequada, houve menos desregulação do sistema nervoso autônomo. Nesse grupo notamos uma correlação interessante, entre o percentual de sono DELTA (%E Δ) com a relação espectral BF/AF. Essa correlação positiva observada não está totalmente de acordo com a literatura. Em indivíduos normais, a transição da vigília para o sono não-REM

associa-se com um decréscimo do componente espectral BF em relação ao AF. Portanto, é descrito dominância parassimpática nessa fase do sono. Durante o sono REM, o componente BF não se altera, enquanto o componente AF sofre decréscimo a valores comparáveis ao da vigília. A relação BF/AF tem sido aceita como um índice que expressa o balanço das duas vertentes do sistema nervoso autônomo. Vanoli e col.¹²⁹, demonstraram média de relação BF/AF de $4,0 \pm 1,4$ em indivíduos saudáveis em vigília, com decréscimo para $1,22 \pm 0,3$ no sono não-REM e um acréscimo na fase REM para níveis próximos da vigília ($3,0 \pm 0,7$). Em outras palavras, poderíamos dizer que no sono, como um todo, a atividade vagal é dominante. A transição para a fase REM causa um decréscimo da contribuição vagal, resultando numa relativa dominância simpática. Em algumas situações patológicas, como em indivíduos após infarto do miocárdio, observa-se que essa influência vagal associada à fase não REM do sono é totalmente perdida, resultando em desarranjo autonômico, com predomínio simpático, criando condições para eventos arrítmicos. Pelos nossos achados, poderíamos sugerir que nesses indivíduos com insuficiência respiratória crônica esse mesmo desarranjo poderia acontecer, perdendo a contribuição vagal da fase não REM com relativo predomínio simpático.

No grupo $T_{90} \geq 15\%$ observamos pouca correlação com as variáveis autonômicas estudadas, apenas o teste de caminhada de 6 minutos e a FCM se correlacionaram com o SDNN. Não houve correlação com nenhum índice espectral. Este fato nos sugeriu que nesse grupo de gravidade de dessaturação não tão elevada, existiria pouca alteração do sistema nervoso autônomo. Este raciocínio pode ser corroborado observando-se o grupo menos dessaturado, o grupo $T_{90} \leq 15\%$, que não se correlacionou com nenhum índice estudado.

6.4 Limitações do estudo

No presente estudo, uma limitação encontrada relaciona-se à dimensão

amostral. Isto pode ser justificado pela gravidade da patologia destes indivíduos e pela necessidade de realização de diversos exames complementares, na esfera cardiológica, pneumológica e do sono, o que encareceu e dificultou o estudo. Observa-se em hospitais públicos e, até mesmo em instituições privadas, grande demanda reprimida de leitos para o estudo do sono.

Outra limitação observada foi a ausência de grupo controle. Apesar das discrepâncias descritas na literatura em relação à análise da VFC, pelas mesmas dificuldades metodológicas descritas acima, achamos por bem adotar o que já está bem estabelecido na literatura, como os valores de normalidade adotados pela força tarefa da Sociedade Européia de Cardiologia em conjunto com a Sociedade Americana de Marcapasso e Estimulação Cardíaca Artificial¹⁷.

Finalmente, os indivíduos estudados, em geral, eram idosos e com enfermidade pulmonar grave. Todos eles faziam uso de terapia otimizada para tratamento da DPOC, a qual foi mantida integralmente. Faziam uso de medicações geralmente inalatórias, tais como agonistas dos receptores β 2-adrenérgico, anticolinérgicos ou corticóides. A possível influência dessas medicações nos valores obtidos no estudo da VFC deve ser salientada.

Há necessidade de estudos mais profundos para melhor avaliação do real papel da disfunção autonômica cardíaca em pacientes portadores com DPOC, e como os distúrbios do sono podem contribuir para estas mudanças.

Apesar das limitações, consideramos que o estudo é válido, desde que se procurou avaliar o estado autonômico de pacientes com patologia pulmonar crônica, descrevendo também os possíveis desarranjos autonômicos relacionados ao sono desses indivíduos.

7 CONCLUSÕES

Para o grupo de pacientes estudados podemos concluir que:

- 1) A variabilidade da frequência cardíaca, quer seja no domínio do tempo, quer seja no domínio da frequência, encontra-se alterada em pacientes com DPOC dessaturados noturnos.
- 2) As variáveis espirométricas e gasométricas estudadas não se correlacionaram de forma significativa com os índices de atividade autonômica cardíaca analisados.
- 3) O percentual de TTS com saturação de hemoglobina abaixo de 90% se correlacionou com índices autonômicos estudados.
- 4) O teste de caminhada de 6 minutos também se correlacionou com índices autonômicos avaliados.
- 5) Proporcionalmente houve prevalência dos estágios 1 e 2 do sono e diminuição do sono DELTA e do sono REM.

REFERÊNCIAS

- 1- Don DS, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 8-13.
- 2- Don DS, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; v. 2. pp 8-11.
- 3- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, and Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
- 4- Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56:721-726.
- 5- Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1414-18.
- 6- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
- 7- Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-47.
- 8- Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, et al. Time domain measures of heart rate variability. *J Amb Monitoring* 1993; 6:1-18.
- 9- Rottman JN, Kleiger RE, Stein PK. Heart rate variability measuring and meaning. *Cardiology in Review* 1996; 4:2:101-11.
- 10- Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J* 1994; 71:521-27.
- 11- Boghossian SHC, Maia IG, Costa Filho R, et al. Variabilidade de R-R no infarto agudo anterior após a terapêutica trombolítica. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59:365-68.
- 12- Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67:129-37.
- 13- Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984; 52:396-402.

- 14- Martin G, Magid NM, Myers G, et al. Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1987; 60:86-89.
- 15- Pilips A, Flather M, Ormerod O, et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991; 67:1137-139.
- 16- Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;125:204-15.
- 17- Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Guidelines – Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 7:354-81.
- 18- Wolf MW, Varigos VA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 309:331-36.
- 19- Bigger Jr JT, Kleiger RE, Fleiss JL. The Multicenter Post-Infarction Research Group, et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:208-15.
- 20- Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13:570-76.
- 21- Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90:121-26.
- 22- Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, et al. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65:391-93.
- 23- Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:480-84.
- 24- Woo KS, White HD. Factors affecting outcome after recovery from myocardial infarction. *Ann Rev Med* 1994; 45:325-39.
- 25- Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-97.
- 26- Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: From facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:566-68.

- 27- Huikuri VH. Heart rate variability in coronary artery disease. *J Int Med* 1995; 237:349-57.
- 28- Nabel EG, Barry J, Rocco MB, et al. Variability of transient myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78:60-67.
- 29- Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanem T, et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70:610-15.
- 30- Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br Heart J* 1994; 71:329-33.
- 31- Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, et al. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988; 62:714-17.
- 32- Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Myocardial ischaemia and angina in the early post-infarction period: a comparison with patients with stable coronary artery disease. *Br heart J* 1993; 70:438-42.
- 33- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81:1217-224.
- 34- Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, et al. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia during ambulatory monitoring. *Br. Heart J* 1994; 71:22-29.
- 35- Goseki Y, Matsubara T, Takabashi N, et al. Heart rate variability before the occurrence of silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1994; 73:845-49.
- 36- Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen J, et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87:1220-228.
- 37- Sarma JSM, Singh N, Schoenbaum MP, et al. Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization. *Am J Cardiol* 1994; 74:131-36.
- 38- Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Linnaluoto MK, et al. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 58:592-97.

- 39- Van Hoogenheyze D, Martin GJ, Weiss JS, et al. Heart rate variability. An update. *J Electrocardiol* 1989; 22:204-208.
- 40- Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
- 41- Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obs Gynecol* 1965. v. 87:814-826.
- 42- Tsuji H, Larson MG, Venditti FL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-855.
- 43- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. The Multicenter Postinfarction Research Group: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
- 44- Farrel TG, Bashir Y, Cripps T. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-97.
- 45- Bigger Jr JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1936-943.
- 46- La rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, et al. ATRAMI – Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-84.
- 47- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-71.
- 48- Malik M, Farrel TG, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66:1049-054.
- 49- Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180-85.
- 50- Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability – a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002; 27:85-92.

- 51- Fei L, Anderson MH, Katritsis D, et al. Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br Heart J* 1994a; 71:16-21.
- 52- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482-92.
- 53- Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. *Arq Br Cardiol* 1992; 59:141-48.
- 54- Szabo BM, Veldhuisen DJ, Veir N, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 78:978-80.
- 55- Junqueira Jr LF. Disfunção autonômica cardíaca. In: Porto CC. *Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento*. 1998; 306-17.
- 56- Nolan J, Batin PD, Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98:1510-516.
- 57- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120.
- 58- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768.
- 59- Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from de Ciba symposium, *Thorax* 1984; 39:81-85.
- 60- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck VM, et al. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182-185.
- 61- American Medical Association. *The respiratory system: guides to evaluation of permanent impairment*. Chicago 4th ed. AMA 1993; 5:115-129.
- 62- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. A consensus statement of European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
- 63- Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 3:501-22.

- 62- Sherril DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:375-388.
- 63- Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:265-271.
- 64- American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-865.
- 65- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Pneum* 2000; 26 (supl). 54 p.
- 66- British Thoracic Society. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Suppl:S1-S28.
- 67- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo e Prevenção Primária – CONTAPP. Como implementar um programa de tabagismo. Rio de Janeiro 1996.
- 68- Reid L. Measurements of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960; 39:844-49.
- 69- Senior RM, Tegner H, Kuhn C, et al. The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:469-75.
- 70- Carrell RW. α 1 antitripsina: molecular pathology, leukocytes, and tissue damage. *J Clin Invest* 1986. 78: 1427-431.
- 71- Laitnen A, Laitnen LA. Cellular infiltrates in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Disease* 1991; 143:1159-160.
- 72- Sietta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S17-S20.
- 73- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 74- Gamsu G, Nadel JA. The roentgenologic manifestation of emphysema and chronic bronchitis. *Med Clin North Am* 1973; 57:719-33.
- 75- Klein JS, Gamsu G, Webb WR. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817-21.

- 76- American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-298.
- 77- Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1179-187.
- 78- Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977; 59:203-16.
- 79- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2000; 343:269-80.
- 80- Wanner A, Salathé M, O’riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1868-1902.
- 81- Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 352:467-73.
- 82- Levin DC, Little KS, Laughlin KR, et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilatation effect of beta-2-agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100:40S-48S.
- 83- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1947.
- 84- Pawels RA, Lofdahl CG, Pride NB, et al. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (Euroscop): hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992; 5:1254-1261.
- 85- Pawels RA, Lofdahl CG, Laitnen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340:1942-1953.
- 86- McEvoy CE, Niewoehner DE. Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease – Clinical benefits and risks. *Clin Chest Med* 2000; 21:739-52.
- 87- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP). *J Pneum* 2000; 26:341-50.
- 88- Martinez D. *Práticas da medicina do sono*. São Paulo: Fundo Editorial BYK; 1999. 276 p.
- 89- Berger H. Ueber das elektroencephalogramm des menschen. *J Psychol Neurol* 1930; 40:160-79.

- 90- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118:273-74.
- 91- Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9:673-90.
- 92- Jouvert M, Michel F, Courjon J. Sur un stade d'active électrique cérébrale rapide au cours du sommeil du physiologique. *C R Soc Biol* 1959; 153:1024-28.
- 93- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1994; 17:703-10.
- 94- Phillips B, Berry D, Schmitt F, et al. Sleep quality and pulmonary function in the healthy elderly. *Chest* 1989; 95:60-64.
- 95- Pollak CP. Daily sleep reports and circadian rest-activity cycles of elderly community residents with insomnia. *Biol Psychiatry* 1992; 32(11):1019-1027.
- 96- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 1968.
- 97- West JB. *Fisiologia respiratória moderna*. São Paulo: Manole. 1990. 188 p.
- 98- Berger Aj, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Méd* 1977; 297:92-97, 138-143, 194-201.
- 99- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:909-939.
- 100- Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol* 1963; 59:suppl.209.
- 101- Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37:840-44.
- 102- Aserinsky E. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science* 1965; 150:763-66.
- 103- Megirian D, Sherrey JH. Respiratory functions of the laryngeal muscles during sleep. *Sleep* 1980. 3/4:289-98.

- 104- Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16:S87-S89.
- 105- White DP, Mezzanotte M. Neuromuscular compensation in the human upper airway. *Sleep* 1993; 16:S90-S92.
- 106- Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:758-62.
- 107- Robin ED, Whaley RD, Crump CH, et al. The nature of the respiratory acidosis of sleep and of the respiratory alkalosis of hepatic comas. *J Clin Invest* 1957; 36:924.
- 108- Robin ED. Some interrelations between sleep and disease. *Arch Intern Med* 1958; 102:669-75.
- 109- Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med* 1962; 266:639-42.
- 110- Pierce AK, Jarrett CE, Werkle G, et al. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1966; 45:631-36.
- 111- Koo KW, Sax DS, Snider GL. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1975; 58:663-670.
- 112- Leitch AG, Clancy LJ, Leggett RJE, et al. Arterial blood gas tensions, hydrogen ion., and electroencephalogram during sleep in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 1976; 31:730-735.
- 113- Coccagna G, Lugaresi E. Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1978; 1:117-124.
- 114- Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979; 1:1-4.
- 115- George CF, West P, Kryger MH. Oxygenation and breathing patten during phasic and tonic REM in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1987; 10: 234-243.
- 116- Douglas NJ, Krygler MH, Roth T, et al. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. 966 p.
- 117- Carskadon MA, Rechtschaffen A, Kryger MH, et al. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. 1336 p.

- 118- Resolução 01/88. Artigo 7 inciso II e art 13. Conselho Nacional de Saúde, Min Saúde; 1988.
- 119- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725-734.
- 120- The National Lung Health Education Program. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest* 1998; 113. Supp 12:123S-154S.
- 121- Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive Summary. 2006. <http://www.goldcopd.org/WCDindex.asp>.
- 122- Camarinha RP. Estudo de correlação entre variáveis espirométricas e gasométricas em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. {Tese de Mestrado}. Brasília: Universidade de Brasília; 1993. 128 p.
- 123- Guilleminaut C, Cumminski J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1960; 122:397-406.
- 124- Tavares P. Oxigenoterapia a longo termo e sono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica {Tese de Doutorado}. Rio de Janeiro. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1992. 129 p.
- 125- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit care Med* 1995; 151:82-86.
- 126- Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Nonapneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye movement sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54:632-639.
- 127- Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, et al. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56:133-137.
- 128- Ballard RD, Clover CW, Suh BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 945-951.
- 129- Vanoli E, Philip B, Adamson MSC, et al. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction, *Circulation* 1995; 91:1918-1922.

130- Singh JP, Larson MG, Tsuih H, et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. *Hypertension* 1998; 32:293-7.

131 – Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 1-8.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, abaixo assinado, juntamente com um dos pesquisadores, declaro ter lido ou ouvido, e compreendido totalmente o presente termo de meu consentimento para participação como voluntário(a) nessa pesquisa, a qual estabelece o seguinte:

- (1). Estou participando de minha livre e espontânea vontade de uma pesquisa para analisar como é o controle nervoso do funcionamento do coração em portadores de doença pulmonar crônica. Esta análise será feita por um exame que monitoriza o coração por cerca de 24h (Holter).
- (2). Autorizo a utilização de dados do meu prontuário para complementar a avaliação, bem como a realização de exames complementares relacionados, tais como Ecocardiograma, Eletrocardiograma, Polissonografia (Estudo do Sono) e Espirometria (Prova de Função Pulmonar). Estes exames fazem uma avaliação mais detalhada do coração e do pulmão, bem como são capazes de detectar algum distúrbio do sono.
- (3). Quando os exames estiverem concluídos, serei informado(a) detalhadamente sobre os resultados e terei um laudo descritivo dos mesmos.
- (4). Qualquer informação médica ou resultado obtido serão mantidos sob sigilo, e a descrição dos mesmos em publicações científicas que deverão ser feitas não identificará a pessoa examinada.
- (5). A qualquer tempo ou hora poderei desistir da pesquisa, desde que assim seja a minha vontade.
- (6). Os exames complementares solicitados serão gratuitos, sem nenhum ônus para a minha pessoa.

Brasília, _____ de _____ de _____.

Nome:

Assinatura:

Voluntário(a) ou Responsável legal

Pesquisador responsável: Dr. Márcio Alberto Carvalho da Silva

APÊNDICE II

FICHA DE COLETA DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME:

NASCIMENTO/IDADE:

COR:

ESTADO CIVIL:

PESO:

ALTURA:

NATURALIDADE:

PROCEDÊNCIA:

PROFISSÃO:

2. ANTECEDENTES PESSOAIS:

TABAGISMO:

INÍCIO:

TÉRMINO:

QUANTIDADE:

CARGA TABÁGICA:

HAS

INÍCIO:

DAC:

DISLIPIDEMIA:

DM:

CIRURGIAS:

OUTROS:

3. ANTECEDENTES FAMILIARES:

DAC / CARDIOPATIAS:

PROBL. PULMONARES:

AVC:

DM:

NEOPLASIAS:

OUTROS:

4. MEDICAÇÕES EM USO:

BRONCODILATADORES:

ANTI-HIPERTENSIVOS:

HIPOGLICEMIANTES:

OUTROS:

5. HMA / QUEIXAS:

6. MARCAÇÃO DOS EXAMES:

PSG:

HOLTER / ECG / ECOCARDIOGRAMA:

ANEXO

ANEXO I

PARECER COMISSÃO ÉTICA