

TATIANE SOARES AMARAL

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PACIENTES BRONQUIECTÁSICOS ESTÁVEIS**

São Paulo, SP

2013

TATIANE SOARES AMARAL

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PACIENTES BRONQUIECTÁSICOS ESTÁVEIS**

Dissertação apresentada à Universidade
Nove de Julho, para obtenção do título
de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Simone Dal Corso

São Paulo, SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Amaral, Tatiane Soares.

Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes bronquiectásicos estáveis. / Tatiane Soares Amaral. 2013.

56f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2013.

São Paulo, 17 de dezembro de 2013.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): TATIANE SOARES AMARAL

Título da Dissertação: "Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes bronquiectásica estáveis"

Presidente: PROFA. DRA. SIMONE DAL CORSO Simone Dal Corso

Membro: PROFA. DRA. LUCIANA DIAS CHIAVEGATO Luciana Dias Chavegato

Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO Luciana Maria Malosá Sampaio

DEDICATÓRIA

A Deus, autor da minha vida e guia do meu destino.

À minha mãe, essencial e presente em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ser o motivo da minha existência, ter me guiado e dado forças quando já não havia disposição em mim.

Aos meus pais, em especial minha mãe, por ter me gerado, me educado, me instruído e apoiado. Se hoje cheguei até aqui, grande parcela do mérito é dela.

Aos meus irmãos, por terem me ajudado sem medir esforços sempre que precisei.

Aos meus avós, tios, primos e amigos, por terem me entendido quando precisei estar ausente, por me animarem quando a cansaça já era evidente, e por comemorarem cada conquista minha.

Ao meu namorado, que não se queixou do meu reduzido tempo, antes me apoiou e me encorajou, sempre renovando minhas forças.

À doutora Simone Dal Corso, pela oportunidade, pelo muito que aprendi e por ter acreditado em mim.

À professora Kátia De Angeles e aos alunos Anderson Alves, Eduardo Miranda, Fabiana Sobral e Michelle Sartori, pela disposição e paciência sempre que a eles recorri.

A todos os alunos e professores componentes do laboratório, pela dedicação e auxílio na coleta dos dados. Foram essenciais na minha formação e para a concretização deste trabalho.

E, muitíssimo obrigada aos pacientes, por dedicarem horas dos seus dias, por compartilharem suas vidas e por se doarem para que a pesquisa fosse realizada.

RESUMO

Introdução: A bronquiectasia (BCQ) é uma doença respiratória crônica e debilitante com fatores extrapulmonares que sugerem presença de disfunção autonômica cardiovascular, no entanto, que seja de nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram a função autonômica desses indivíduos. **Objetivo:** Avaliar a função autonômica de pacientes com BCQ clinicamente estáveis e correlacioná-las com índices de função pulmonar, capacidade funcional e aeróbia. **Método:** Foram estudados parâmetros de regulação autonômica cardíaca, pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de 26 pacientes com diagnóstico de BCQ, sendo comparados com indivíduos saudáveis e contrastados com índices de capacidade pulmonar, funcional e física, respectivamente pela espirometria, shuttle walking teste incremental (SWTI) e teste de exercício cardiopulmonar máximo (TECP). **Resultados:** Os pacientes apresentaram redução significativa do componente de alta frequência (AF, u.n.) (38 ± 14 vs 53 ± 15 , $p = 0,02$) e aumento do de baixa frequência (BF, u.n.) (61 ± 13 vs 47 ± 15 , $p = 0,02$) e da relação entre os dois componentes (BF/AF) ($p = 0,02$) em relação aos saudáveis. Não houve correlação da VFC com índices de capacidade funcional e física. O componente de AF se correlacionou positivamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e com a relação VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF) ($r = 0,4$ em ambos; $p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente). Enquanto que houve correlação negativa e significativa do BF e da relação BF/AF com o VEF_1 ($r = -0,4$, $p = 0,01$ e $r = 0,3$, $p = 0,05$ respectivamente) e com o VEF_1 /CVF ($r = 0,5$, $p = 0,01$ e $r = 0,4$, $p = 0,01$ respectivamente). **Conclusão:** Pacientes com BCQ apresentam pior regulação autonômica cardíaca em relação aos indivíduos saudáveis, sendo que a redução da função pulmonar está relacionada à disautonomia nestes pacientes com maior ativação do sistema nervoso simpático.

Palavras-chave: bronquiectasia, exercício, avaliação, sistema nervoso autônomo.

ABSTRACT

Introduction: Bronchiectasis (BCQ) is a chronic and debilitating respiratory disease with extrapulmonary factors that suggest the presence of cardiovascular autonomic dysfunction, however, based in our knowledge, there are no studies assessing autonomic function of these patients. **Objectives:** To assess the autonomic function in patients with clinically stable BCQ and correlate them with pulmonary function indices, functional and aerobic capacity. **Method:** Parameters of cardiac autonomic regulation were studied, by heart rate variability (HRV) in 26 patients with BCQ, being compared with healthy individuals and contrasted with rates of lung, functional and physical capacity rates, respectively by spirometry, incremental shuttle walking test (ISWT) and maximal cardiopulmonary exercise test (CPET). **Results:** The patients showed significant reduction in the high frequency component (HF, n.u.) (38 ± 14 vs 53 ± 15 , $p=0.02$) and increased in low frequency (LF, n.u.) (61 ± 13 vs 47 ± 15 , $p=0.02$) and in the relationship between the two components (LF/HF) ($p=0.02$) compared to healthy. There was no correlation between HRV indices with functional and physical capacity. The component of HF was positively correlated with forced expiratory volume in first second (FEV_1) and the ratio FEV_1 / forced vital capacity (FVC) ($r = 0.4$ for both). While there was a negative and significant correlation between LF and LF / HF with FEV_1 ($r = 0.4$ and 0.3 respectively) and the FEV_1/FVC ($r = 0.5$ and 0.4 respectively). **Conclusion:** BCQ patients have worse cardiac autonomic regulation in relation to healthy subjects, and the reduction in lung function is correlated to autonomic dysfunction in these patients with increased activation of the sympathetic nervous system.

Keywords: bronchiectasis, exercise, evaluation, autonomic nervous system.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	2
AGRADECIMENTOS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
SUMÁRIO.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
CAPÍTULO 1 – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	11
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS.....	16
2.1 – Objetivo Geral.....	16
2.2 – Objetivo Específico.....	16
CAPÍTULO 3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	17
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS.....	22
4.1 - Artigo - Disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com bronquiectasia não-fibrocística.....	23
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXO	
Anexo 1. Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. (Artigo). Características demográfica, antropométricas, de função pulmonar, dispneia e capacidade de exercício.....	33
Tabela 2 (Artigo). Dados da VFC no repouso.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (Artigo). Representação esquemática do protocolo.....	28
Figura 2. (Artigo) Seleção do trecho para análise dos intervalos R-R.....	30
Figura 3. (Artigo) Comparação do balanço simpátovagal entre os grupos com BCQ e controle.....	34
Figura 4. (Artigo) Correlação entre os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca e os índices de função pulmonar.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

µg: Microgramas

AF: Alta frequência

BCQ: Bronquiectasia

BF: Baixa frequência

CI: Capacidade inspiratória

CO₂: Dióxido de carbono

CVF: Capacidade vital forçada

CVL: Capacidade vital lenta

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

DSTI: Distância do Shuttle teste incremental

FC: Frequência cardíaca

FFT: Formato da transformada rápida de Fourier

h: Hora

Hz: Hertz

IL: Interleucinas

Km: Quilômetro

L: Litro

m: Metro

MBF: Muito baixa frequência

ml: Mililitro

MRC: Medical Research Council

ms: Milissegundos

NN50: Número de intervalos R-R sucessivos que diferem mais do que 50ms

NP: Número de passos

O₂: Oxigênio

PA: Pressão arterial

PNN50: NN50 dividido pelo número total RR

RMSSD: Raiz quadrada da média da soma do quadrado da diferença entre os intervalos R-R adjacentes

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RR: Intervalo R-R

s: Segundo

SDNN: Desvio padrão dos intervalos R-R

SNA: Sistema nervoso autônomo

SpO₂: Saturação de pulso de oxigênio

SWTi: *Shuttle walking* teste incremental

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar máximo

TNF-alfa: Fator de necrose tumoral-alfa

VCO₂: Produção de dióxido de carbono

VE: Ventilação minuto

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

VO₂: Consumo de oxigênio

VT: Volume corrente

CAPÍTULO 1 – CONTEXTUALIZAÇÃO

A bronquiectasia (BCQ) é uma doença respiratória crônica e debilitante, definida como presença de dilatação brônquica anormal e permanente (BARKER, 2002) devido a múltiplas etiologias. A causa mais comum é a ocorrência de um processo contínuo de infecção e inflamação, que promove o espessamento das paredes brônquicas, destruição da camada de elastina e substituição do epitélio ciliar, resultando na broncomalácia, podendo ser causada também por outras condições que predisõem a infecções, como imunodeficiência e alterações congênitas (McGUINNESS et al, 2002). As alterações morfológicas podem ser notadas na tomografia computadorizada (NEVES et al, 2011), que demonstra o espessamento e dilatação da parede brônquica (diâmetro interno maior do que o da artéria pulmonar adjacente). Tais alterações culminam na diminuição da função pulmonar representada pela redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (GARCIA et al, 2007) e/ou da relação VEF_1 /Capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) (BARKER, 2002) e pelo desenvolvimento de distúrbios ventilatórios restritivos e obstrutivos à espirometria.

Interessante ressaltar que os portadores de BCQ, assim como na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (DOURADO et al, 2006), comumente apresentam manifestações extrapulmonares significativas. Segundo o estudo de Ozalp et al (2012), pacientes com BCQ apresentam redução da resistência muscular periférica, da capacidade de exercício e da densidade óssea, além disso, esses indivíduos desenvolvem alterações sistêmicas que, de modo preocupante, culminam em maior risco cardiovascular em relação à população saudável (GALE et al, 2012).

A associação de alterações cardiovasculares em doenças pulmonares é comum, e as anormalidades do sistema nervoso autônomo (SNA) causadas por este envolvimento podem levar a arritmias cardíacas e morte súbita (HANDA et al, 2012). Em diversas doenças crônicas como diabetes, hipertensão e insuficiência cardíaca, estudos relacionam o desenvolvimento de doença cardiovascular com a disfunção autonômica, indicando maior ativação simpática (VAN GESTEL, 2012), e outros estudos demonstram que a atividade

vagal reduz a incidência de arritmias relacionadas à isquemia miocárdica (SHWARTZ et al, 1981). Na BCQ, a disautonomia ou disfunção do SNA, até o momento não tem sido estudada. No entanto, alguns fatores extrapulmonares incluindo inflamação sistêmica, hipoxemia, estresse oxidativo, inatividade física e hiperinsuflação dinâmica, sugerem a presença desta disfunção.

De fato, a resposta inflamatória em pacientes bronquiectásicos é aumentada em relação a indivíduos saudáveis. Em estudo recente (BERGIN et al, 2013), foram evidenciados níveis elevados de marcadores inflamatórios no lavado broncoalveolar desses pacientes quando comparados com controles saudáveis, incluindo neutrófilos, metalanoproteínas 2 e 9 e interleucinas (IL) 8, 18, 10 e 4. Interessantemente, em estudo realizado com crianças bronquiectásicas estáveis, os níveis de IL-8 tiveram correlação com escores de sintomas, e, nesta mesma amostra foram observados níveis elevados de fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) (GURAN et al, 2007). É plausível que, assim como sugerido na DPOC (SIN e MAN, 2003), essas citocinas inflamatórias possam migrar, promovendo inflamação sistêmica e, que, como evidenciado em humanos saudáveis (SAJADIEH et al, 2004), na insuficiência cardíaca congestiva, o aumento destes marcadores esteja associado à hiperatividade simpática (ANKER et al, 1999; ANDREAS et al, 2005) e ao aumento do risco cardiovascular (RIDKER et al, 2000).

Além disto, o constante aumento de citocinas inflamatórias causado pela inflamação crônica das vias aéreas pode provocar uma liberação prolongada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e elevar os níveis de marcadores de estresse oxidativo (LOUKIDES et al, 2002; WOOD et al, 2005). Em estudo recente com 90 portadores de BCQ, Oliveira e colaboradores (2013) demonstraram aumento desses biomarcadores plasmático e intracelular comparados com controles saudáveis. Em concordância com esses achados, Bartoli e colaboradores (2011) evidenciaram aumento significativo de malondialdeído (também marcador de estresse oxidativo) no condensado expiratório de pacientes com doenças pulmonares, incluindo BCQ. Vale ressaltar que na insuficiência cardíaca, há evidências que o estresse oxidativo desempenha papel importante na estimulação simpática anormal (KISHI et al, 2012), e, em modelos experimentais hipertensos, foi sugerido que a redução

crônica de ROS está associada à inibição do componente simpático (OGAWA et al, 2012).

Adicionalmente a essas considerações, as alterações estruturais presentes na BCQ determinam efeitos negativos sobre a capacidade de difusão pulmonar, como demonstrado num estudo longitudinal realizado por King et al (2010), no qual foi observado um declínio progressivo de 2,9% ao ano na capacidade de difusão de monóxido de carbono em adultos portadores desta doença. Esta alteração das trocas gasosas pulmonares, pode consequentemente levar à presença de dois dos principais fatores relacionados à mortalidade em BCQ, que são a hipoxemia e a hipercapnia (ONEN et al, 2007).

Os efeitos da hipoxemia e da hipercapnia sobre o sistema cardiovascular em pacientes bronquiectásicos ainda não foram amplamente estudados. No entanto, Onen et al (2007) ao avaliar prospectivamente a sobrevida e os fatores preditivos de mortalidade na BCQ, observaram que, dentre os não sobreviventes, 75% eram hipercápnicos, enquanto que apenas 17% dos sobreviventes estavam nesta condição, sugerindo que pacientes com hiperapnia crônica têm um prognóstico pior do que pacientes com normocapnia. Da mesma forma, ainda neste estudo, a redução da pressão arterial de oxigênio apresentou associação com a mortalidade dos pacientes analisados.

Segundo Van Gestel et al (2010), a hipoxemia age principalmente sobre quimiorreceptores periféricos, enquanto que a hiperapnia estimula predominantemente os quimiorreceptores centrais. Em paralelo a esta afirmação, diversos estudos evidenciam a presença de hiperatividade simpática tanto em indivíduos saudáveis expostos a hipoxemia (TAMISIER et al, 2005; HEINDL et al, 2001) quanto em doentes hipoxêmicos crônicos (SCALVINI et al, 1999; VOLTERRANI et al, 1994; STEIN et al, 1998). Portanto, é provável que em pacientes com BCQ os menores níveis de oxigênio arterial influenciem negativamente a modulação autonômica cardíaca.

Em relação à atividade física, é possível que a dispneia e fadiga, comumente referidas pelos pacientes com BCQ (O'LEARY et al, 2002)

conduzem à redução da capacidade de realizar atividades de vida diária, favorecendo o descondicionamento físico e um estilo de vida sedentário. Em estudo recente realizado em nosso grupo (CAMARGO, 2012), 80 indivíduos bronquiectásicos foram comparados a controles saudáveis quanto à capacidade física, função muscular periférica e atividade física na vida diária. Os principais achados deste estudo é que pacientes com BCQ apresentaram menor tolerância ao exercício, menor força muscular do principal músculo da deambulação e alta prevalência de inatividade física, esta última, demonstrada pelo baixo número de passos por dia (NP/dia), sendo que 41 por cento da amostra foi considerada inativa. Interessantemente, o NP/dia foi um dos determinantes da capacidade aeróbia desses indivíduos. Em análise de indivíduos saudáveis com diferentes perfis de atividade física, evidenciou-se maiores índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos mais fisicamente ativos, quando comparados com indivíduos com atividades de baixo gasto energético (BUCHHEIT et al, 2005), podendo inferir que a inatividade também predispõe a disfunção autonômica e a riscos cardiovasculares.

Como mencionado anteriormente, a BCQ se apresenta na espirometria alteração do padrão ventilatório. Importante ressaltar que, embora o distúrbio obstrutivo encontra-se na maioria dos pacientes, distúrbios mistos ou restritivos não são incomuns (KOLBE et al, 1996; IP et al, 1993). Em consequência a estas alterações, a limitação do fluxo aéreo é evidente ainda que em repouso (KOULOURIS et al. 2003), e, durante o exercício físico, é comum que os indivíduos desenvolvam uma característica de respiração rápida e superficial como consequência da hiperinsuflação pulmonar e restrição da caixa torácica. A influência do padrão respiratório no SNA foi evidenciada há anos (ECKBERG et al 1977) , sabe-se que alterações na pressão intratorácica, são transmitidas para o coração e grandes vasos, podendo induzir respostas de barorreceptores aórticas (TYBERG et al, 2000), e, mesmo em indivíduos saudáveis, a respiração sob carga restritiva estimula estes barorreceptores induzindo alterações no sistema nervoso autonômico (CALABRESE et al, 2000). Em pacientes com DPOC, já foi constatado que a hiperventilação estimula o sistema nervoso simpático, e reduz a ativação parassimpática (RAUPACH et al,

2008). Portanto, é plausível que esta sobrecarga ventilatória, também presente na BCQ, contribui para a disfunção autonômica nesses pacientes.

Outro fator que pode indiretamente alterar a regulação autonômica sobre o sistema cardiovascular em portadores de BCQ é o uso de broncodilatadores. Nos pacientes com padrão obstrutivo, é comum o uso desta medicação com objetivo de reduzir os sintomas de dispneia por meio do aumento do diâmetro interno dos brônquios decorrente do estímulo adrenérgico local, que pode consequentemente otimizar o desempenho físico dos pacientes (JOAQUIM et al, 2005). No entanto, é possível que a estimulação dos receptores adrenérgicos cardíacos, ainda que pequena, possa se somar aos efeitos negativos dos distúrbios ventilatórios e de troca gasosa na influência sobre a modulação autonômica cardíaca. Ou, ao contrário disto, por reduzir o trabalho ventilatório, o uso de broncodilatadores pode amenizar os efeitos da hiperventilação durante o exercício.

A análise VFC é uma excelente medida da regulação autonômica cardiovascular, por refletir a interação de diferentes fatores que desencadeiam influência do SNA sobre o sistema cardiovascular (JOAQUIM et al, 2005), além de ser um procedimento confiável, não invasivo e reproduzível (BARTELS et al, 2004) em pneumopatas. Resumidamente, a avaliação da VFC consiste na análise das flutuações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) utilizando aparelhos para Holter, ou através de programas específicos que possibilitam a análise de uma série de índices relacionados à VFC em registros de curta duração. Tais índices são obtidos pelo domínio do tempo ou da frequência, e estão relacionados com a atividade simpática e parassimpática cardíaca (ESC e NAS, 1993).

Há muito, sabe-se que a redução da VFC está associada com o aumento da mortalidade após infarto agudo do miocárdio (TSUJI et al, 1994), e que a diminuição da VFC representa mau prognóstico (Ribeiro e Filho, 2005). Como pode ser observado, somam-se fatores que induzem à presença de disautonomia em pacientes com BCQ, com provável hiperativação simpática. No entanto, que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo prévio analisou se há disfunção autonômica em pacientes com BCQ.

CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os parâmetros de regulação autonômica cardiovascular no repouso por meio da VFC em pacientes bronquiectásicos clinicamente estáveis.

2.2 Objetivos específicos

Comparar os parâmetros de regulação autonômica cardiovascular de pacientes bronquiectásicos com os de indivíduos saudáveis;

Verificar se os parâmetros de regulação autonômica cardiovascular de pacientes bronquiectásicos se correlacionam com outras características extrínsecas desta doença nos aspectos de função pulmonar, capacidade funcional (distância percorrida no SWTI) e capacidade de exercício (carga máxima e consumo de oxigênio atingidos no teste ergoespiométrico em cicloergômetro).

CAPÍTULO 3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostra

Foram avaliados 26 pacientes encaminhados do Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com diagnóstico clínico e tomográfico de BCQ, clinicamente estáveis (ausência de exacerbação nas últimas quatro semanas prévias à participação no estudo), com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram: presença de outras doenças respiratórias associadas (asma, DPOC e fibrose cística), doenças cardíacas, dependência de oxigênio no repouso, história tabágica maior do que 10 anos/maço, e portadores de doenças musculoesqueléticas ou cognitivas que comprometam a realização dos testes propostos. Os critérios de inclusão do grupo controle, constituído por indivíduos pareados por gênero e idade, foram: não ser tabagista e não praticar atividade física. Os critérios de exclusão foram os mesmos descritos para o grupo de bronquiectásicos. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da pesquisa na qual o presente estudo está inserido (Anexo 1).

3.2 Protocolo

Este é um estudo transversal e controlado. Cabe salientar que os pacientes são provenientes de um estudo recentemente realizado pelo nosso grupo no Laboratório de Fisiologia clínica do esforço da Universidade Nove de Julho, aprovado pelo Comitê de Ética desta Instituição (Protocolo 451538), portanto, as avaliações foram realizadas em duas fases, sendo a primeira, correspondente às avaliações realizadas durante a participação dos pacientes no referido estudo, constando: teste de exercício cardiopulmonar máximo (TECP) em e a segunda fase referente ao registro da VFC, espirometria pré e pós-broncodilatador e um *shuttle walking* teste incremental (SWTI). Não houve necessidade de familiarização com o SWTI, pois no estudo supracitado os pacientes já realizaram, no mínimo, duas vezes este teste.

Os voluntários do grupo controle realizaram a prova de função pulmonar e o registro da VFC, enquanto que os pacientes com BCQ realizaram todas as avaliações descritas a seguir.

3.3 Procedimentos

3.3.1 Teste de exercício cardiopulmonar

A avaliação da capacidade de exercício foi realizada em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (Corival[®], LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands) conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador Breeze CardiO2 System[®] (Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo., USA). O incremento de carga (5 a 15 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente, o nível de atividade física regular e a familiaridade com o cicloergômetro, sendo ajustado de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas num tempo ideal entre 8 e 12 minutos (BUCHFUEHRER, 1983).

Foram obtidos, respiração por respiração: consumo de oxigênio (VO_2 , ml/min) e produção de dióxido de carbono (VCO_2 , ml/min), ventilação minuto (VE , L/min), volume corrente (VT , L), e equivalentes ventilatórios para O_2 e CO_2 (VE/VO_2 , VE/VCO_2). O traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso de oxigênio (SpO_2) foram registrados continuamente e a pressão arterial (PA) a cada dois minutos de exercício. Os escores de percepção de dispnéia e fadiga de membros inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada (BORG, 1992), foram avaliados no repouso e imediatamente após a cessação do exercício. Os pacientes foram encorajados a alcançar exercício máximo e orientados a interrompê-lo na presença de mal estar, lipotímias, náuseas, dispnéia importante, fadiga extrema ou precordialgia. A critério do avaliador que acompanhou o teste, o mesmo foi interrompido na presença de $\text{SpO}_2 \leq 80\%$, arritmias cardíacas ou resposta anormal da pressão arterial.

3.3.2 Avaliação da dispneia basal

Para avaliação da dispneia foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC) (MAHLER e WELLS, 1988), classificando os pacientes em um dos cinco níveis.

3.3.3 Avaliação da modulação autonômica cardíaca

Para o registro da VFC, os indivíduos foram previamente orientados para que os seguintes cuidados fossem tomados no dia anterior e no dia do teste: não ingerir alimentos estimulantes como café, chocolates e chás. Não realizar atividades físicas extenuantes e ter uma noite de sono adequada. Para o momento da coleta, foram direcionados a um ambiente calmo, isento de estímulos visuais e sonoros, e foram orientados a permanecer em posição sentada (numa cadeira comum, confortável, com membros inferiores apoiados no chão), e evitar movimentos desnecessários com os membros superiores e inferiores. Não foi solicitada alteração alguma no padrão respiratório durante o registro.

O registro do intervalo R-R (ms) foi realizado através da utilização de um frequencímetro da marca Polar_ modelo S810i[®] em repouso basal, sendo composto de 20 minutos de registro. No frequencímetro utilizado, o cinto transmissor detecta o sinal eletrocardiográfico batimento-a-batimento e o transmite através de uma onda eletromagnética para o receptor de pulso Polar, na qual essa informação é digitalizada, exibida e arquivada. Esse sistema detecta a despolarização ventricular, correspondente a onda R do eletrocardiograma, com uma frequência de amostragem de 500 Hz e uma resolução temporal de 1 ms (MALLIANI et al, 1991). Os arquivos de registro foram transferidos para o Polar Precision Performance Software através da Interface Infrared, ou IrDA, que permite a troca bidirecional dos dados com um microcomputador possibilitando a análise. Em seguida, os dados foram exportados como texto e analisados pelo Software Kubius HRV. Para tanto, foi desconsiderando os três primeiros e últimos minutos e selecionado o trecho de maior estabilidade da captação dos intervalos R-R, de forma que o mesmo apresentasse no mínimo 256 batimentos consecutivos. As variâncias das séries de R-R foram avaliadas no domínio do tempo e no domínio da frequência (MALLIANI et al, 1991).

No domínio do tempo foram verificados os seguintes parâmetros: a média dos intervalos R-R (RR), o desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN), raiz quadrada da média da soma do quadrado da diferença entre os intervalos R-R adjacentes (RMSSD), o número de intervalos R-R sucessivos que diferem mais do que 50ms (NN50) e o NN50 dividido pelo número total de RR (PNN50).

Para obtenção das variáveis no domínio da frequência, os dados foram analisados no formato da transformada rápida de Fourier (FFT). Após esse remodelamento matemático, foram obtidas as potências absolutas nas respectivas bandas de frequências pré-determinadas: baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz), em valores absolutos e unidades normalizadas, que correspondem ao percentual do espectro total de potência subtraído do componente de muito baixa frequência (MBF: 0,003-0,04 Hz). O componente BF foi utilizado como um índice da atividade simpática, o componente AF como um índice da atividade parassimpática e a relação BF/AF como o balanço simpato-vagal.

3.3.4 Espirometria

Os testes de espirometria foram realizados no equipamento ULTIMA CPX (MedGraphics Corporation®, St. Paul, MN, USA) com um pneumotacógrafo previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade seguiram o Consenso Brasileiro de Espirometria (SBPT, 1991). As seguintes variáveis foram registradas: CVF e capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI), VEF₁ e relação VEF₁/CVF. Os dados obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira (NEDER et al, 1999). Todos os pacientes realizaram as manobras antes e após broncodilatador (salbutamol, 400 µg via inalatória), em cada visita, exceto o grupo controle, que realizou apenas sem uso da medicação.

3.3.5 - Shuttle walking teste incremental

O SWTI foi realizado uma vez, conforme descrição original (SINGH et al, 1992). Resumidamente, o teste é realizado em um corredor plano, onde uma distância de 10m é demarcada por dois cones inseridos 0,5m antes de cada extremidade. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD. Ao som de *bip* único o paciente deve manter a velocidade da caminhada e ao som do *bip* triplo começa-se um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total é composto por 12 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 1,8 Km/h, que aumenta 0,17m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade

máxima de 8,53 Km/h. O teste é interrompido quando o paciente estiver 0,5 m distante do cone no momento do estímulo sonoro ou, ainda, na presença de mal estar, lipotímias, náuseas, dispnéia importante, fadiga extrema ou precordialgia. A FC, SpO₂, PA, BORG D e BORG MMII foram registradas antes e imediatamente após o término do teste.

3.3.6 - Análise estatística

Considerando a escassez de estudos em pacientes com BCQ, a amostra foi calculada utilizando-se o desvio padrão da relação BF/AF de pacientes com DPOC em repouso (VOLTERRANI et al, 1994), assumindo uma diferença de 1,9 desta variável entre o grupo de portadores de DPOC e o grupo controle, e estabelecendo um valor para probabilidade de erro α de 0,05 e para o erro β de 0,2, o que resultou em um tamanho amostral de 27 pacientes. Levando-se em consideração as possíveis perdas de amostra, somou-se 20% a esse valor, resultando em 32 indivíduos.

Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, sendo que os dados que apresentaram distribuição paramétrica e não paramétrica foram expressos, respectivamente, em média e desvio padrão e em mediana e intervalos interquartílicos. Para comparações entre os pacientes bronquiectásicos e o grupo controle foi realizado o teste *t* de Student não pareado e Mann-Whitney. A correlação entre as variáveis de VFC e os indicadores de capacidade pulmonar, funcional e aeróbia (distância alcançado no SWTI, VO₂pico e carga alcançada no TECP) foram testadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e de Spearman (quando paramétricos e não paramétricos, respectivamente). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para as análises foi utilizado o software SPSS for Windows versão 13.0 (SPSS, Chicago, IL).

3.3.7 - Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi cadastrado na Plataforma Brasil, conforme a recomendação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho sob número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 01059612.1.0000.5511.

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS

4.1 Artigo

Disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com bronquiectasia não-fibrocística

Os resultados descritos neste estudo demonstram a alteração na regulação autonômica cardíaca de indivíduos com BCQ, sendo correlacionada com índices de função pulmonar.

Artigo

Título: Disfunção autonômica cardíaca em indivíduos com bronquiectasia não-fibrocística

Título abreviado:

Disfunção autonômica e bronquiectasia

RESUMO

Contextualização: A disfunção do sistema nervoso autônomo está presente em diversas doenças de repercussão sistêmica, estando relacionada a eventos cardiovasculares, mau prognóstico e morte súbita. Na bronquiectasia, também considerada doença sistêmica, esta disfunção ainda não foi descrita. **Objetivo:** Avaliar a regulação autonômica cardíaca em indivíduos bronquictásicos, comparar com a de indivíduos saudáveis e correlacioná-la com a função pulmonar, capacidade funcional e física. **Método:** Em duas visitas, 26 pacientes com BCQ (10 homens; 46 ± 15 anos, $VEF_1 = 60 \pm 20\%$ do previsto) realizaram o Shuttle walking teste incremental (SWTI), teste de exercício cardiopulmonar (TECP), espirometria e o registro da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso, sendo o último comparado com o de 8 indivíduos saudáveis. **Resultados:** Os pacientes apresentaram redução significativa do componente de alta frequência (AF, u.n.) (38 ± 14 vs 53 ± 15 , $p = 0,02$, bronquiectásicos vs controle, respectivamente), aumento do baixa frequência (BF, u.n.) (61 ± 13 vs 47 ± 15 , $p = 0,02$) e da relação entre os dois componentes (BF/AF) ($p = 0,02$) em relação aos saudáveis. Não houve correlação da VFC com índices de capacidade funcional e física. O componente de AF se correlacionou positivamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e com a relação VEF_1 / capacidade vital forçada (CVF) ($r = 0,4$ em ambos; $p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente). Houve correlação negativa do BF e da relação BF/AF com o VEF_1 ($r = -0,4$, $p = 0,01$; $r = 0,3$, $p = 0,05$; respectivamente) e com o VEF_1 /CVF ($r = -0,5$, $p = 0,01$; $r = 0,4$, $p = 0,01$; respectivamente). Houve correlação negativa do RMSSD com o balanço simpatovagal ($r = -0,58$, $p < 0,001$). **Conclusão:** Pacientes com bronquiectasia apresentam pior regulação autonômica cardíaca em relação aos indivíduos saudáveis, e a redução da função pulmonar está relacionada à disautonomia nestes pacientes com maior ativação do sistema nervoso simpático.

Palavras-chave: bronquiectasia, exercício, avaliação, sistema nervoso autônomo.

ABSTRACT

Background: Dysfunction of the autonomic nervous system is present in many diseases of systemic effects and is associated with cardiovascular events, sudden death and poor prognosis. In bronchiectasis, considered a systemic disease, this dysfunction has not been described. **Objective:** To assess cardiac autonomic regulation in bronchiectasis, compared with the healthy subjects and correlate it with the lung function, functional and physical capacity. **Method:** In two visits, 26 patients with BCQ (10 men, 46 ± 15 years, FEV_1 : $60 \pm 20\%$ predicted) underwent shuttle incremental walking test (SIWT), a maximal cardiopulmonary exercise test (CPET), spirometry and registration of heart rate variability (HRV) at rest, the latter being compared with 8 healthy subjects. **Results:** Patients showed significant reduction in the high frequency component (AF, u.n.) (38 ± 14 vs 53 ± 15 , $p = 0,02$, bronchiectasis vs. healthy respectively), increasing in the low frequency component frequency (BF, u.n.) (61 ± 13 vs 47 ± 15 , $p = 0.02$), and in relationship between the two components (BF/AF) ($p = 0,02$) compared with healthy subjects. There was no correlation between HRV indices with functional and physical ability. The component of AF was positively correlated with forced expiratory volume in first second (FEV_1) and the FEV_1 ratio / forced vital capacity (FVC) ($r = 0.4$ em ambos). There was a negative and significant correlation between the LF and the LF / HF ratio with FEV_1 ($r = 0.4$ and 0.3 respectively) and the FEV_1/FVC ($r = 0.5$ and 0.4 respectively). There was a negative correlation between RMSSD and sympathovagal balance. **Conclusion:** Patients with BCQ have worse cardiac autonomic regulation in relation to healthy subjects, and the reduction in lung function is related to autonomic dysfunction in these patients with increased activation of the sympathetic nervous system.

Key word: bronchiectasis, exercise, evaluation, autonomic nervous system.

INTRODUÇÃO

A bronquiectasia (BCQ) é uma doença respiratória crônica e debilitante, caracterizada pela dilatação brônquica anormal e permanente (Barker, 2002; McGuinness, 2002) que culminam na diminuição da função pulmonar e manifestações extrapulmonares. A associação de alterações cardiovasculares em doenças pulmonares é comum, e as anormalidades do sistema nervoso autônomo (SNA) causadas por este envolvimento podem levar a arritmias cardíacas e morte súbita (Handa et al, 2012). Apesar de ser uma doença crônica com repercussões sistêmicas, a disautonomia ou disfunção do SNA, tem sido subestimada em adultos com BCQ, no entanto, alguns fatores extrapulmonares incluindo inflamação sistêmica, hipoxemia, estresse oxidativo, inatividade física e hiperinsuflação dinâmica, sugerem a presença desta disfunção nesta população.

De fato, a resposta inflamatória em pacientes bronquiectásicos é aumentada em relação a indivíduos saudáveis (Bergin et al, 2013; Guran et al, 2007), podendo promover inflamação sistêmica, como sugerida na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Sin et al, 2003), e elevar os níveis de marcadores de estresse oxidativo (Wood et al, 2005; Oliveira et al, 2013; Bartoli et al, 2011). Assim como evidenciado em humanos saudáveis (Sajadieh et al, 2004) e na insuficiência cardíaca congestiva, o aumento destes marcadores pode estar associado à hiperatividade simpática (Andreas et al, 2005; Kishi e Hirooka, 2012) e a um consequente aumento do risco cardiovascular (Tidker et al, 2000). Adicionalmente a essas considerações, as alterações estruturais presentes na BCQ determinam efeitos negativos sobre a capacidade de difusão pulmonar (King et al, 2010), proporcionando maior mortalidade devido à hipoxemia e a hipercapnia (Onen et al, 2007). Tais fatores estão relacionados à hiperatividade simpática tanto em indivíduos saudáveis (Tamisier et al, 2005) quanto em doentes hipoxêmicos crônicos (Scalvini et al, 1999; Volterrani et al, 1994).

Além disso, a limitação ao fluxo aéreo, muito presente na BCQ (Kolbe et al, 1998), determina alteração no padrão respiratório no repouso e durante o exercício físico, com um padrão de respiração rápida e superficial somado à

dispneia (Koulouris et al, 2003; O'Leary et al, 2002), o que favorece a adoção de um estilo de vida sedentário e o descondicionamento físico. A influência do padrão respiratório no SNA foi evidenciada há anos (Eckberg e Orshan, 1977), sabe-se que mesmo em indivíduos saudáveis, a respiração sob carga restritiva estimula os barorreceptores induzindo alterações no sistema nervoso autônomo (Calabrese et al, 2000). Em pacientes com DPOC, já foi constatado que a hiperventilação estimula o sistema nervoso simpático, e reduz a ativação parassimpática (Rauoach et al, 2008). Portanto, é plausível que esta sobrecarga ventilatória, também presente na BCQ, somada à inatividade contribui para a disfunção autonômica nesses pacientes.

Como pode ser observado, somam-se fatores que induzem a presença de disautonomia em pacientes com BCQ, com provável hiperativação simpática, que representa importante risco cardiovascular. Nesse sentido, a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma excelente medida da regulação autonômica cardíaca, por refletir a interação de diferentes fatores que desencadeiam influência do SNA sobre este sistema (Joaquim et al, 2005), além de ser um procedimento confiável, não invasivo e reproduzível em pneumopatas (Bartels et al, 2004). Há muito tempo, sabe-se que a redução da VFC está associada com mau prognóstico (Ribeiro e Filho, 2005) e aumento da mortalidade após infarto agudo do miocárdio (Tsuji et al, 1994). No entanto, que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo prévio analisou se há disfunção autonômica em pacientes com BCQ. Neste contexto, este estudo foi delineado para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca de adultos bronquiectásicos, comparando-a com de indivíduos saudáveis e contrastando-a com índices de capacidade física, funcional e de função pulmonar.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra

Os pacientes foram avaliados de forma aleatória, eram participantes de um estudo recente realizado pelo nosso grupo de pesquisa, sendo previamente encaminhados do Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com diagnóstico clínico e tomográfico de BCQ, clinicamente

estáveis (ausência de exacerbação nas últimas quatro semanas prévias à participação no estudo), com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram: presença de outras doenças respiratórias associadas (asma, DPOC e fibrose cística), doenças cardíacas, dependência de oxigênio no repouso, história tabágica maior do que 10 anos/maço, e portadores de doenças musculoesqueléticas ou cognitivas que comprometam a realização dos testes propostos. Os critérios de inclusão do grupo controle, constituído por indivíduos pareados por gênero e idade, foram: não ser tabagista e não praticar atividade física. Os critérios de exclusão foram os mesmos descritos para o grupo de bronquiectásicos. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolo

Este é um estudo transversal e controlado, realizado no Laboratório de Fisiologia da Universidade Nove de Julho – UNINOVE. A figura 1 contém os detalhes da composição da amostra e o fluxograma do protocolo. Os voluntários do grupo controle realizaram a prova de função pulmonar e o registro da VFC, enquanto que os pacientes com BCQ realizaram todas as avaliações descritas a seguir.

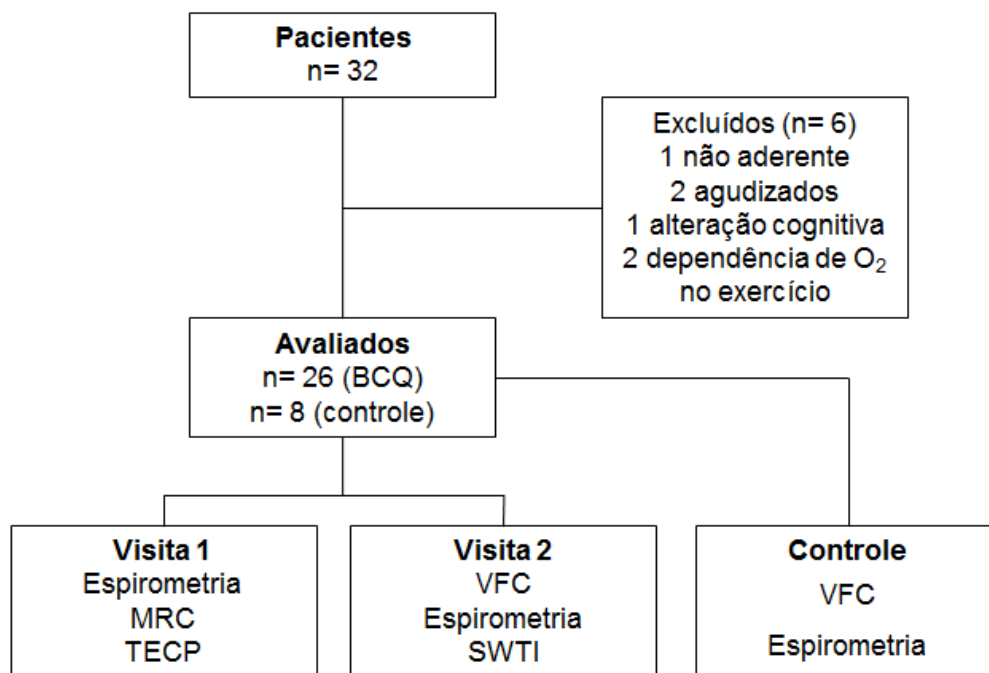


Figura 1 - Representação esquemática do protocolo.

Avaliações

Espirometria

Os testes de espirometria foram realizados no equipamento ULTIMA CPX (MedGraphics Corporation®, St. Paul, MN, USA) com procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade seguindo o Consenso Brasileiro de Espirometria (SBPT, 2002). Foram registradas: CVF e capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI), VEF₁ e relação VEF₁/CVF. Os dados obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira (Neder et al, 1999).

Avaliação da dispneia basal

Para avaliação da dispneia foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC) (Mahler e Wells, 1988), classificando os pacientes em um dos cinco níveis.

Teste de exercício cardiopulmonar

Foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética (Corival®, LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands) conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador Breeze Cardio2 System® (Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo., USA). O incremento de carga (5 a 15 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente, o nível de atividade física regular e a familiaridade com o cicloergômetro, sendo ajustado para que o teste fosse limitado por sintomas num tempo ideal entre 8 e 12 minutos (Buchfuher et al, 1983).

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Para o registro da VFC, os indivíduos foram orientados para que os seguintes cuidados fossem tomados no dia anterior e no dia do teste: não ingerir alimentos estimulantes como café, chocolates e chás. Não realizar atividades físicas extenuantes e ter uma noite de sono adequada. Para o momento da coleta, foram direcionados a um ambiente calmo, isento de estímulos visuais e sonoros, e foram orientados a permanecer em posição

sentada, evitando movimentos com os membros superiores e inferiores. Não foi solicitada alteração no padrão respiratório durante.

O registro do intervalo R-R (ms) foi realizado com um frequencímetro da marca Polar_ modelo S810i em repouso, sendo composto de 20 minutos de registro. Os dados foram exportados como texto e analisador pelo Software Kubius HRV. Para tanto, foram excluídos os três primeiros e últimos minutos, e selecionado o trecho de maior estabilidade da captação dos intervalos R-R, de forma que o mesmo apresentasse no mínimo 256 batimentos consecutivos (Figura 2). As variâncias das séries de R-R foram avaliadas no domínio do tempo e no domínio da frequência (Malliani et al, 1991). Para obtenção das variáveis no domínio da frequência, os dados foram analisados no formato da transformada rápida de Fourier (FFT). O componente BF foi utilizado como um índice da atividade simpática, o componente AF como um índice da atividade parassimpática e a relação BF/AF como o balanço simpatovagal.

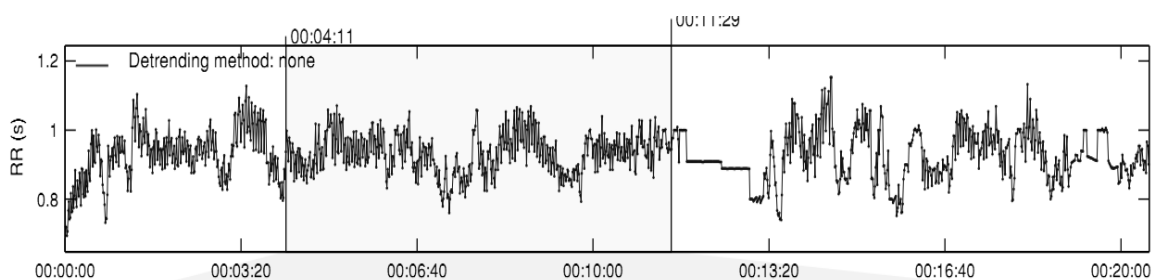


Figura 2. Seleção do trecho para análise dos intervalos R-R.

Shuttle walking teste incremental

O SWTI foi realizado uma vez, conforme descrição original (Singh et al, 1992). Resumidamente, o teste é realizado em um corredor plano, com distância de 10m demarcada por cones inseridos 0,5m antes das extremidades. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros gravados em um CD. Ao som de *bip* único o paciente deve manter a velocidade da caminhada e ao som do *bip* triplo começa-se um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total é composto por 12 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 1,8 Km/h,

que aumenta 0,17m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade máxima de 8,53 Km/h. O teste é interrompido quando o paciente estiver 0,5 m distante do cone no momento do estímulo sonoro ou, ainda, na presença de mal estar, lipotímias, náuseas, dispnéia importante, fadiga extrema ou precordialgia. A FC, SpO₂, PA, BORG D e BORG MMII foram registradas antes e imediatamente após o término do teste.

Análise estatística

A amostra foi calculada utilizando-se o desvio padrão da relação BF/AF de pacientes com DPOC em repouso (Volterrani et al, 1994), assumindo uma diferença de 1,9 desta variável entre o grupo de portadores de DPOC e o grupo controle, e estabelecendo um valor para probabilidade de erro α de 0,05 e para o erro β de 0,2, o que resultou em um tamanho amostral de 27 pacientes. Levando-se em consideração as possíveis perdas de amostra, somou-se 20% a esse valor, resultando em 32 indivíduos. Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, sendo que os dados que apresentaram distribuição paramétrica e não paramétrica foram expressos, respectivamente, em média e desvio padrão e em mediana e intervalos interquartílicos. Para comparações entre os pacientes bronquiectásicos e o grupo controle foi realizado o teste *t* de Student não pareado e Mann-Whitney. A correlação entre as variáveis de VFC e os indicadores de capacidade pulmonar, funcional e aeróbia (distância alcançado no SWTI, VO₂pico e carga alcançada no TECP) foram testadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e de Spearman (quando paramétricos e não paramétricos, respectivamente). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Foram avaliados 26 pacientes com BCQ (10 homens) e oito indivíduos para o grupo controle (2 homens) com características semelhantes ao grupo em relação à idade, gênero, peso e altura. Foram excluídos seis pacientes, um por não aderir ao programa, dois por apresentarem piora do quadro sintomático no período das avaliações, um por não entender a

realização adequada dos testes propostos, e dois por necessitarem de oxigenação suplementar durante o SWTI e o TECP. As características basais dos participantes estão dispostas na tabela 1. Conforme o esperado, o grupo controle apresentou função pulmonar normal, sendo estatisticamente maior que dos indivíduos bronquiectásicos.

Quanto à avaliação da modulação autonômica cardíaca, o componente de AF em u.n. foi estatisticamente menor no grupo com BCQ, enquanto que o índice de BF em u.n. e o balanço simpátovagal foram significativamente maiores nesses indivíduos em relação ao grupo controle. Os demais desfechos no domínio da frequência e as variáveis no domínio do tempo não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 2).

A diferença na mediana do balanço simpátovagal entre o grupo bronquiectásico e o saudável está representada na figura 3.

Os parâmetros de capacidade física (VO_2 e carga máxima no TECP) e o de capacidade funcional (DSWTI) avaliados não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a VFC dos pacientes avaliados. No entanto, os desfechos de função pulmonar VEF_1 e relação VEF_1/CVF se correlacionaram positivamente com a variável que reflete o tônus vagal (AF, u.n) (C e D na figura 4), enquanto que o índice de atividade simpática (BF, u.n.) (A e B na figura 4) e o balanço simpátovagal (E e F na figura 4) apresentaram correlação negativa com os índices de função pulmonar.

Houve correlação negativa moderada entre o desfecho em domínio do tempo: RMSSD com o balanço simpátovagal ($r = -0,58$, $p < 0,001$).

Tabela 1. Características demográfica, antropométricas, de função pulmonar, dispneia e capacidade de exercício.

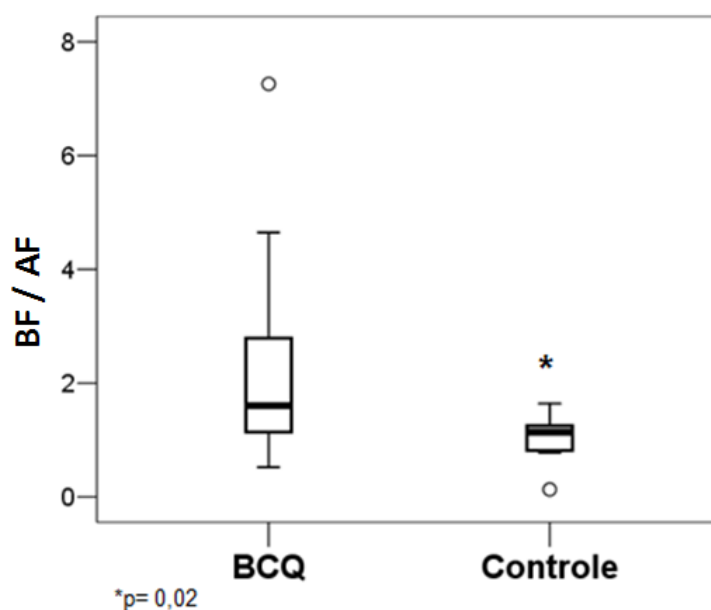
Variáveis	BCQ (n=26)	Controle (n=8)
Idade, anos	46 ± 15	38 ± 6
IMC, kg/m ²	25 ± 5,4	24 ± 4
MRC	2 (2 - 3)	-
Função pulmonar		
CI, litros	1,9 ± 0,7	-
CI, % do previsto	79 ± 20	-
CVF, litros	2,6 ± 0,9	3,4 ± 0,7*
CVF, % do previsto	74 ± 18	96 ± 11*
VEF ₁ , litros	1,6 ± 0,7	2,9 ± 0,5*
VEF ₁ , % do previsto	60 ± 20	99 ± 15*
VEF ₁ /CVF	64 ± 14	92 ± 10*
Capacidade funcional		
DSWTI, m	492 ± 137	-
DSWTI, % previsto	52 ± 16	-
Capacidade de exercício		
Carga, watt	87 ± 42	-
Carga, % previsto	76 ± 22	-
VO ₂ , ml/kg/min	19 ± 7	-
VO ₂ , % previsto	66 ± 18	-

Dados expressos em média ± DP e mediana (intervalos interquartílicos). IMC: índice de massa corpórea; CI: capacidade inspiratória; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; DSTI: distância do Shuttle teste incremental; VO₂: consumo máximo de oxigênio; m: metro; kg/m²: quilograma por metro quadrado; ml/kg/min: mililitro por quilo por minuto. *p < 0,5.

Tabela 2. Dados da VFC no repouso

Variáveis	BCQ (n = 26)	Controle (n = 8)	P
RR, ms	779 ± 126	843 ± 139	0,23
SDNN, ms	39 ± 15	46 ± 13	0,22
RMSSD, ms	26 ± 15	32 ± 10	0,26
NN50	33 (2 - 110)	47 (16 - 81)	0,74
PNN50, ms	9 ± 12	13 ± 9	0,37
Total, ms ²	1795 ± 1480	2047 ± 1442	0,68
BF, ms	397 (198 - 596)	412 (183 - 623)	0,95
BF, u.n	61 ± 13	47 ± 15	0,02*
AF, ms	362 (111 - 416)	459 (232 - 595)	0,14
AF, u.n.	38 ± 14	53 ± 15	0,02*

Dados expressos em média ± DP e mediana (intervalos interquartílicos).. RR: Intervalo R-R; SDNN: Desvio padrão dos intervalos R-R; RMSSD: Raiz quadrada da média da soma do quadrado da diferença entre os intervalos R-R adjacentes; NN50: Número de intervalos R-R sucessivos que diferem mais do que 50ms; PNN50: NN50 dividido pelo número total de RR; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; ms: milissegundos; n.u. unidades normalizadas.

**Figura 3.** Comparação do balanço simpatovagal entre os grupos com BCQ e controle.

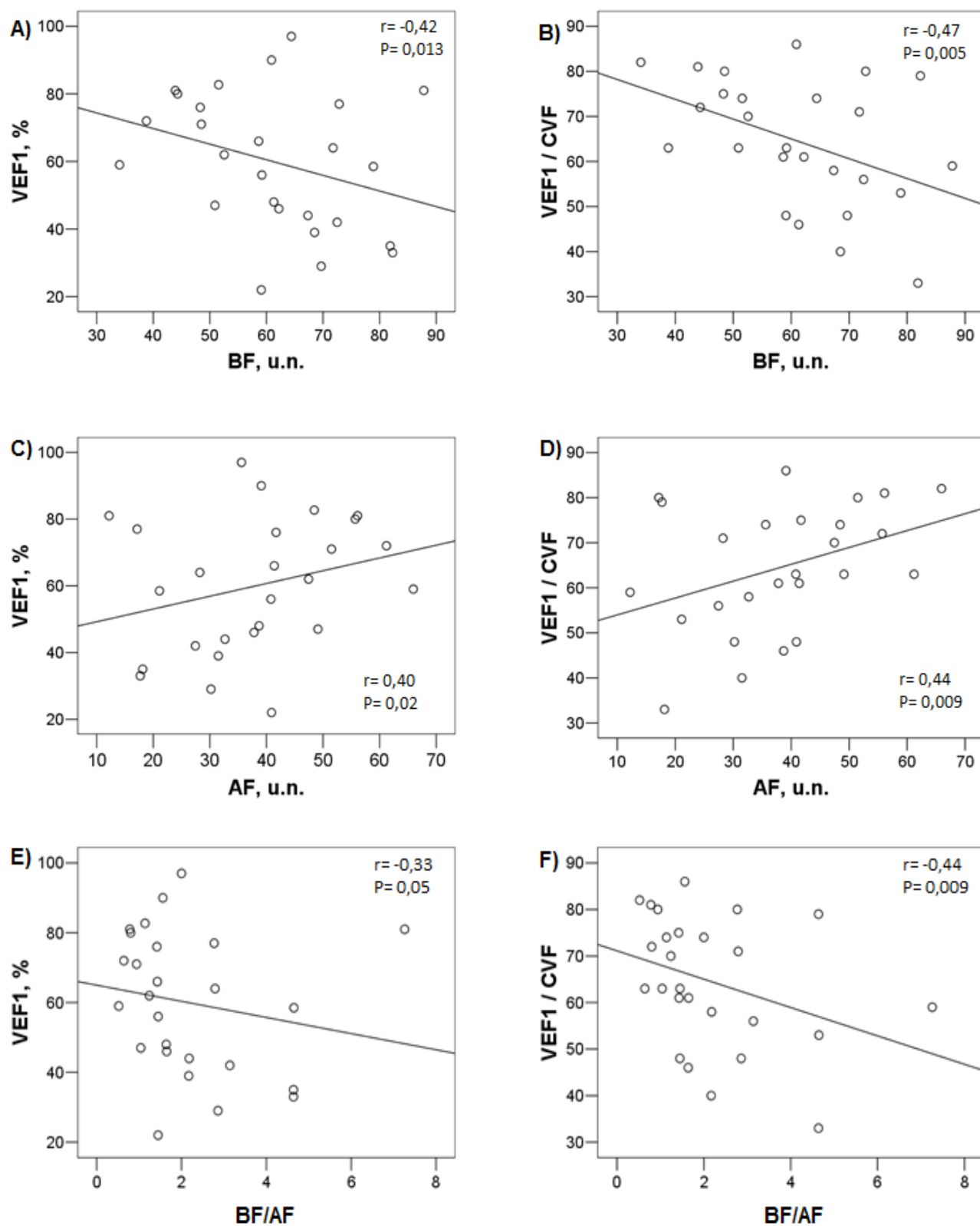


Figura 4. Correlação entre os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca e os índices de função pulmonar.

Discussão

Este é um estudo inédito, pois demonstra que indivíduos com BCQ apresentam comprometimento da modulação autonômica em relação a indivíduos saudáveis, o que pôde ser observado pela diferença no balanço simpatovagal e pela maior ativação do sistema nervoso simpático nos indivíduos avaliados. Que seja do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar a VFC na BCQ, com a hipótese de que as alterações intra e extrapulmonares presentes nesta doença corroboram em menor regulação autonômica cardiovascular, o que de fato, foi demonstrada em nossa amostra.

A disfunção autonômica cardiovascular tem sido evidenciada em diversas doenças sistêmicas como a insuficiência cardíaca congestiva (ANDREAS et al, 2005), a hipertensão arterial (Menezes et al, 2004), e a DPOC. Há evidências de que a BCQ também é uma doença sistêmica cujo comprometimento não extingue a possibilidade do desenvolvimento de desregulação autonômica assim como nas outras patologias. Em nosso estudo, a estimulação vagal, considerada um agente protetor cardiovascular (SHWARTZ et al, 1981) apresentou-se reduzida nos indivíduos com BCQ em relação ao controle (AF, n.u. = 38 vs 53, $p = 0,02$). Essa comparação tem sido realizada também em outras doenças pulmonares crônicas, como no estudo de Volterrani, 1994), com 31 indivíduos com DPOC (VEF₁ 52% do previsto). Entretanto, apesar da pouca diferença no número de indivíduos avaliados em relação ao nosso estudo, curiosamente, o índice de AF foi maior nos pacientes do que no grupo controle (44 vs 28 n.u., respectivamente), sendo mais elevado também se comparada à do nosso grupo de BCQ. Apesar disso, na análise no domínio do tempo, o SDNN dos indivíduos com DPOC foi significativamente menor em relação aos controles, o que não foi observado no nosso estudo, sugerindo que o efeito do comprometimento cardiovascular dessas doenças na VFC podem ser demonstrados de forma distinta, entretanto continuamente sugere hiperatividade do sistema nervoso simpático.

Outro importante achado clínico do nosso estudo, é que a VFC na BCQ está relacionada ao comprometimento pulmonar. A redução do componente vagal associada à piora progressiva da função pulmonar em pacientes com

DPOC não é novidade atualmente. Em estudo recente, Bédard et al (2010) observaram correlação positiva entre o VEF_1 e a banda de AF ($r= 0,34$, $p=0,03$) em 40 indivíduos com DPOC estável. Importante ressaltar que em nosso estudo, os pacientes com BCQ apresentaram maior coeficiente de correlação entre essas variáveis ($r= 0,40$, $p=0,02$). Embora a BCQ também seja uma doença obstrutiva crônica, o balanço simpatovagal em nossa amostra foi menor em relação ao referido estudo (1,6 vs 2,6), esta diminuição também foi observada em comparação a outro estudo com DPOC (Volterrani, 1994), no qual, apesar de os indivíduos terem função pulmonar semelhante à do nosso estudo (52 vs 60 % do previsto), a relação BF/AF também era mais alta no repouso (2,6). Acreditamos que este fato seja devido a algumas características peculiares dos pacientes, sendo na DPOC a população mais idosa, e geralmente com maior tempo de comprometimento pulmonar do que na BCQ, o que pode estar relacionado com pior regulação autonômica na DPOC.

Outros autores correlacionaram a VFC com índices de função pulmonar e gravidade da doença. Em estudo piloto recente (Corbo et al, 2012), realizado com 30 portadores de DPOC, o SDNN correlacionou-se com o índice BODE ($p= 0,02$) e com índices de obstrução e hiperinsuflação pulmonar ($r = 0,47$; $p = 0,007$) e, o componente de atividade simpática (BF) também esteve relacionado com o aumento da gravidade da doença ($r = 0,43$; $p = 0,017$). Em adultos asmáticos (Luft, 2012), observou-se um incremento no componente de BF ($r= 0,29$, $p=0,004$), redução do índice de atividade vagal ($r= -0,30$; $p= 0,002$) e piora do balanço simpatovagal ($r= 0,29$, $p= 0,05$), conforme o aumento no escore do teste de controle da asma. Em concordância a esses achados, observamos em nossa amostra, que, quanto pior o VEF_1 e a relação VEF_1/CVF , maior é o predomínio do sistema nervoso simpático e o balanço simpatovagal e menor é o componente representativo do sistema nervoso parassimpático, sendo o nível de correlação do nosso estudo similar ao dos estudos supracitados.

Diferentemente, no estudo de Camillo et al (2008), com 31 pacientes com DPOC, não houve correlação entre as variáveis da VFC tanto no domínio do tempo e da frequência com o índice BODE ou com a função pulmonar, a piora da VFC foi correlacionada à atividade física na vida diária, à qualidade de

vida e à composição corporal. Essa diferença nos resultados pode ser atribuída à pior obstrução na amostra de pacientes com DPOC no estudo de Camillo et al em relação à nossa amostra ($46 \pm XX$ % do previsto vs $60 \pm XX$ % do previsto). Uma semelhança dos nossos resultados com esse estudo foi a ausência de correlação entre os desfechos de capacidade física com a VFC, muito embora no estudo de Camillo et al foi utilizado o teste de caminhada de seis minutos e em nosso estudo utilizamos o *shuttle walking* teste e teste em cicloergômetro.

Sabe-se que a VFC está relacionada ao nível de atividade física (Buchheit et al, 2005), e, como já evidenciado por Camargo (2012), os baixos níveis de atividade física na vida diária é um dos determinantes da capacidade aeróbia desses indivíduos. Em nosso estudo, apesar de não ter sido observada a correlação entre essas avaliações, é importante ressaltar que tanto a alteração na VFC quanto uma redução na capacidade aeróbia (VO_2 e carga máxima no cicloergômetro de $66 \pm XX$ e $76 \pm XX$ % do previsto, respectivamente) e da capacidade funcional (DSWTI: $52 \pm XX$ % do previsto) está presente em nossa amostra. Portanto, acreditamos que o fato de esses dados não terem sido correlacionados, se deve em partes, à reduzida faixa etária dos nossos pacientes, o que pode ser considerado como agente protetor da regulação autonômica cardíaca, não sendo suficientemente comprometida a ponto de demonstrar efeitos em testes de capacidade física. Além disso, a limitação ao exercício em pacientes bronquiectásicos, no geral, se deve em grande proporção à restrição pulmonar e muscular, e posteriormente ao componente cardíaco.

Finalmente, este estudo também mostrou que a hiperatividade simpática foi evidenciada apenas na análise do domínio do tempo (AF, BF e BF/AF). Entretanto, ao analisarmos os registros de VFC comparando os índices em domínio do tempo e no domínio da frequência, observamos que houve correlação negativa entre o RMSSD, índice de atividade vagal com o balanço simpatovagal ($p < 0,001$), o que é esperado de dados fisiológico (ESC e NAS, 1993), complementando a veracidade dos nossos registros, além de que nossos desfechos no domínio da frequência são variáveis fortemente representativas da influência simpática e parassimpática cardíaca.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações do nosso estudo é que não houve separação dos pacientes por tempo de diagnóstico ou por uso de broncodilatadores, que podem indiretamente influenciar nos batimentos cardíacos. No entanto, além de todos estarem estáveis clinicamente, foram orientados a administrar a medicação broncodilatadora apenas após o registro da VFC, isso pode ao menos anular o efeito agudo dessa medicação, mas não exclui a ação crônica. Considerando a incidência de eventos cardiovasculares durante o período de sono em paciente com doenças sistêmicas, a avaliação da VFC no posicionamento deitado nos permitiria melhor avaliação da disautonomia na nossa amostra. Levando-se em consideração também os diversos fatores extrapulmonares que podem levar pacientes bronquiectásicos ao desenvolvimento de disfunção autonômica cardíaca, a adição de outras avaliações para correlação com a VFC acrescentariam informações úteis para o entendimento da disautonomia nesta doença.

CONCLUSÃO

Nosso estudo é o primeiro a avaliar a regulação autonômica cardíaca em indivíduos com BCQ. Nossos resultados sugerem que, nestes indivíduos, a disfunção autonômica está presente com hiperatividade do sistema nervoso simpático e redução dos índices de atividade vagal, e, que esta disautonomia se potencializa conforme a piora da função pulmonar. Importante ressaltar que a avaliação da VFC é um procedimento fático, podendo ser introduzido na prática clínica e em estudos que visam uma avaliação íntegra do estado de saúde com estimativa do risco cardiovascular e para avaliação de respostas a intervenções em indivíduos com BCQ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREAS, S. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. **Chest**. v.128, p.3618-24, 2005.

BARKER, A.F. Bronchiectasis. **N Engl J Med**. v. 346, n.18, p.1383-93, 2002.

BARTELS, M.N. et al. Reproducibility of heart rate and blood pressure variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Auton Res**. v.14, p.194–6, 2004.

BARTOLI, M.L. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. **Mediators Inflamm**. v.2011, 2011.

BÉDARD, M.E. et al. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications. **COPD**. V. 7, n.6, p.391-7, 2010.

BERGIN, D.A. et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. **J Inflamm Research**. v.6, p.1-11, 2013.

BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**. v.14, p.377-81, 1982.

BUCHFUEHRER, M.J. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. **J Appl Physiol**. v.55, p.1558-64, 1983.

CALABRESE, P. Cardiovascular interactions during resistive load breathing. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v.79, p.2208-13, 2000.

CAMARGO, A.A. Capacidade física, função muscular periférica e atividade física na vida diária em pacientes com bronquiectasia. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2012.

CAMILLO, C.A. et al. Heart Rate Variability and Disease Characteristics in Patients with COPD. **Lung**. v.186, p.393–401, 2008.

CORBO, G.M. et al. C-reactive Protein, Lung Hyperinflation and Heart Rate Variability in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Pilot Study. **COPD**. v.9, p.1–8, 2012.

ECKBERG, D.L. et al. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. **J Clin Invest**. v.59, n.5, p.780-5, 1977.

ESC e NAS. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**. v.93, p.1043–65, 1993.

GURAN, T. et al. Association between inflammatory markers in induced sputum and clinical characteristics in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Pediatr Pulmonol**. v.42, n.4, p.362-9, 2007.

HANDA, R. et al. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Rom J Intern Med**. v.50, n.1, p.83-8, 2012.

JOAQUIM, L.F. et al. Variabilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca, e sensibilidade do barorreflexo, em animais geneticamente manipulados. **Rev Bras de Hiperten**. v.12, p.36-40, 2005.

KING, P.T. et al. Lung Diffusing Capacity in Adult Bronchiectasis: A Longitudinal Study. **Respir Care**. v.55, n.12. p.1686-92, 2010.

KISHI, T. et al. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure. **Cardiol Res Pract**. v.2012, 2012.

KOLBE, J. e WELLS, A.U. Bronchiectasis: A neglected cause of respiratory morbidity and mortality. **Respirology**. v.1, p.221–5, 1996.

KOULOURIS, N.G. et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. **Eur Respir J**. v.21, p. 743–8, 2003.

LUFT, M.F. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability. *Lung India*. v.29, n.3, p.254–8, 2012.

MAHLER, D.A. e WELLS, C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**. v.93, p.580-6, 1988.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. v.84, p.482-92, 1991.

McGUINNESS, G. CT of airways disease and bronchiectasis. **Radiol Clin North Am**. v.40, n.1, p.1-19, 2002.

MENEZES Jr, A.S. et al. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina II. **Arq Bras Cardiol**. v.83, n.2, p.165-8, 2004.

NEDER, J.A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**. v.32, n.6, p.719-27, 1999.

O'LEARY, C.J. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. **Resp Med**. v.96, p.686-92, 2002.

OLIVEIRA, G. et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. **Clinical Nutrition**. v.32, p.112-7, 2013.

ONEN, Z.P. et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. **Respir Med**. v.101, p.139-7, 2007.

RAUPACH, T. et al. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. **Eur Respir J**. v.32, p.87-92, 2008.

RIBEIRO, J.P. e FILHO, R.S.M. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Ver Bras Hiperten**. v.12, p.14-20, 2005.

RIDKER, P.M. et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. **N Engl J Med**. v.342, p.836-43, 2000.

SAJADIEH, A. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **Eur Heart J.** v.25, p.363-70, 2004.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Pneumol.** v.28, n.3, p.1-82, 2002.

SCALVINI, S. et al. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with COPD. **Eur Respir J.** v.13, p.119-24, 1999.

SHWARTZ, P.J. e VANOLI, E. Cardiac arrhythmias elicited by interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity: a new experimental model for study of antiarrhythmic drugs. **J Cardiovasc Pharmacol.** v.3, p.1251-9, 1981.

SIN, D.D. and MAN, S.F.P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases?: the potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation.** v.107, p.1514-9, 2003.

SINGH, S.J. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax.** v.47, n.12, p.1019-24, 1992.

STEIN, P.K. et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. **Chest.** v.113, p.327-33, 1998.

TAMISIER, R. et al. Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans. **J Appl Physiol.** v.98, n.1, p.343-9, 2005.

TSUJI, H. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. **Circulation.** v.90, p.878-83, 1994.

VOLTERRANI, M. et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest.** v.106, p.1432-37, 1994.

WOOD, L.G. et al. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. **Am J Respir Crit Care Med.** v.17, p.426-30, 2005.

CAPÍTULO 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regulação autonômica cardíaca, por meio da VFC foi o desfecho estudado em pacientes com BCQ. Secundariamente, foi avaliada sua correlação com índices de função pulmonar, capacidade funcional e física.

Embora a BCQ seja uma doença pulmonar crônica e com comprometimento sistêmico, que seja de nosso conhecimento, a investigação da presença de disautonomia nunca tinha sido realizada nesses pacientes, sendo este o primeiro estudo a descrevê-la. O estudo da disfunção autonômica cardiovascular, muito presente em doenças cardiopulmonares, tem sido atualmente enfatizado na avaliação prognóstica e como um dos parâmetros de eficiência do treinamento físico em reabilitação cardiopulmonar. A análise da VFC é o método mais indicado para este fim por permitir discriminar os componentes simpático e vagal em condições fisiológicas e patológicas.

No presente estudo, foi demonstrado pela primeira vez, que a VFC está alterada em pacientes com BCQ, e, devido a este comprometimento, as variáveis da VFC representantes do sistema nervoso simpático foi mais elevada, enquanto que a representativa do sistema nervoso vagal foi reduzida em relação aos indivíduos saudáveis. O que não nos causou surpresa, visto que, as características pulmonares e extra-pulmonares desta doença já nos indicavam a presença de disautonomia. Além disso, este trabalho estabelece que, pacientes com BCQ com função pulmonar reduzida apresentam pior controle autonômico cardíaco.

Os achados do presente estudo demonstram que a BCQ determina manifestações autonômicas sobre o sistema cardiovascular, e que, assim como em outras doenças sistêmicas, esses desfechos podem ser utilizados para estimativa de risco cardiovascular e para avaliação de respostas a intervenções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREAS, S. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. **Chest**. v.128, p.3618-24, 2005.
- ANKER, S.D. et al. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. **Chest**. v.115, p.836-47, 1999.
- BARKER, A.F. Bronchiectasis. **N Engl J Med**. v. 346, n.18, p.1383-93, 2002.
- BARTELS, M.N. et al. Reproducibility of heart rate and blood pressure variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Auton Res**. v.14, p.194–6, 2004.
- BARTOLI, M.L. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. **Mediators Inflamm**. v.2011, 2011.
- BERGIN, D.A. et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. **J Inflamm Research**. v.6, p.1-11, 2013.
- BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**. v.14, p.377-81, 1982.
- BUCHFUEHRER, M.J. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. **J Appl Physiol**. v.55, p.1558-64, 1983.
- BUCHHEIT, M. et al. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. **Med Sci Sports Exerc**; v.37, n.9, p.1530-4, 2005.
- CALABRESE, P. Cardiovascular interactions during resistive load breathing. **Am J Physiol Regul Intergr Comp Physiol**. v.79, p.2208-13, 2000.
- CAMARGO, A.A. Capacidade física, função muscular periférica e atividade física na vida diária em pacientes com bronquiectasia. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2012.

CAMILLO, C.A. et al. Heart Rate Variability and Disease Characteristics in Patients with COPD. **Lung**. v.186, p.393–401, 2008.

DOURADO, V.Z. et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol**. v.32, p.161–71, 2006.

ECKBERG, D.L. et al. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. **J Clin Invest**. v.59, n.5, p.780-5, 1977.

ESC e NAS. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**. v.93, p.1043–65, 1993.

GALE, N.S. et al. Systemic comorbidities in bronchiectasis. **Chronic Respir Dis**. v.9, n.4, p.231-8, 2012.

GARCIA, M.A.M. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Chest**. v.132, p.1565-72, 2007.

GURAN, T. et al. Association between inflammatory markers in induced sputum and clinical characteristics in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Pediatr Pulmonol**. v.42, n.4, p.362-9, 2007.

HANDA, R. et al. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Rom J Intern Med**. v.50, n.1, p.83-8, 2012.

HEINDL, S. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. **Am J Respir Crit Care Med**. v.164, p.597-601, 2001.

IP, M. et al. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. **Respiration**. v.60, p.45–50, 1993.

JOAQUIM, L.F. et al. Variabilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca, e sensibilidade do barorreflexo, em animais geneticamente manipulados. **Ver Bras de Hiperten**. v.12, p.36-40, 2005.

KING, P.T. et al. Lung Diffusing Capacity in Adult Bronchiectasis: A Longitudinal Study. **Respir Care**. v.55, n.12. p.1686-92, 2010.

KISHI, T. et al. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure. **Cardiol Res Pract**. v.2012, 2012.

KOLBE, J. e WELLS, A.U. Bronchiectasis: A neglected cause of respiratory morbidity and mortality. **Respirology**. v.1, p.221–5, 1996.

KOULOURIS, N.G. et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. **Eur Respir J**. v.21, p. 743–8, 2003.

LOUKIDES, S. et al. Exhaled H₂O(2) in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. **Chest**. v.12, p.81-7, 2002.

MAHLER, D.A. e WELLS, C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**. v.93, p.580-6, 1988.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. v.84, p.482-92, 1991.

McGUINNESS, G. CT of airways disease and bronchiectasis. **Radiol Clin North Am**. v.40, n.1, p.1-19, 2002.

NEDER, J.A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**. v.32, n.6, p.719-27, 1999.

NEVES, P.C. et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. **ICVTS**. v.13, p.619-25, 2011.

O'LEARY, C.J. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. **Resp Med**. v.96, p.686-92, 2002.

OGAWA, K. et al. Inhibition of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla improves impaired baroreflex sensitivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Int Heart J**. v.53, n.3, p.193-8, 2012.

OLIVEIRA, G. et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. **Clinical Nutrition**. v.32, p.112-7, 2013.

ONEN, Z.P. et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. **Respir Med**. v.101, p.139-7, 2007.

OZALP, O. et al. Extrapulmonary features of bronchiectasis: muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. **Multi Respir Med**. v.7, p.3, 2012.

RAUPACH, T. et al. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. **Eur Respir J**. v.32, p.87-92, 2008.

RIBEIRO, J.P. e FILHO, R.S.M. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Ver Bras Hiperten**. v.12, p.14-20, 2005.

RIDKER, P.M. et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. **N Engl J Med**. v.342, p.836-43, 2000.

RUHA, A. et al. A real-time microprocessor QRS detector system with 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. **IEEE Trans Biomed Eng**. v.44, p.159-67, 1997.

SAJADIEH, A. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **Eur Heart J**. v.25, p.363-70, 2004.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Pneumol**. v.28, n.3, p.1-82, 2002.

SCALVINI, S. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with COPD. **Eur Respir J**. v.13, p.119-24, 1999.

SHWARTZ, P.J. e VANOLI, E. Cardiac arrhythmias elicited by interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity: a new experimental model for study of antiarrhythmic drugs. **J Cardiovasc Pharmacol**. v.3, p.1251-9, 1981.

SIN, D.D. and MAN, S.F.P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases?: the potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**. v.107, p.1514-9, 2003.

SINGH, S.J. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**. v.47, n.12, p.1019-24, 1992.

STEIN, P.K. et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. **Chest**. v.113, p.327-33, 1998.

TAMISIER, R. et al. Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans. **J Appl Physiol**. v.98, n.1, p.343-9, 2005.

TSUJI, H. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. **Circulation**. v.90, p.878-83, 1994.

TYBERG, J.V. et al. Effects of positive intrathoracic pressure on pulmonary and systemic hemodynamics. **Respir Physiol**. v.119, p.171-9, 2000.

VAN GESTEL, A.J.R. e STEOER, J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **J Thorac Dis**. v.2, p.215-22, 2010.

VAN GESTEL, A.J.R. Sympathetic Overactivity and Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). **Discov Med**. v.14, n.79, p.359-68, 2012.

VOLTERRANI, M. et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**. v.106, p.1432-37, 1994.

WOOD, L.G. et al. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. **Am J Respir Crit Care Med**. v.17, p.426-30, 2005.

Anexo 1

Termo de consentimento livre e esclarecido
Universidade Nove de Julho

Nome:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

Telefone residencial: ()

Celular: ()

Email:

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pela aluna **Tatiane Soares Amaral** (Aluna de Mestrado em Ciências da Reabilitação, na Universidade Nove de Julho) e pela **Profa. Dr^a. Simone Dal Corso**, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o você autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título do Trabalho Experimental: Teste de caminhada de seis minutos versus Shuttle teste: resposta ao broncodilatador em pacientes com bronquiectasia.

2. Objetivo: Este estudo tem como objetivo verificar entre dois testes de caminhada, um com limite de tempo (Teste de caminhada de seis minutos) e outro sem limite de tempo (Shuttle teste), qual mostrará melhor desempenho após o uso da bombinha (broncodilatador). Além disso, vai avaliar como se comporta a frequência cardíaca (número de batimentos do coração por minuto), a respiração, o oxigênio do sangue (saturação) e a influência do sistema nervoso sobre os batimentos cardíacos (com o uso de uma cinta e um relógio), antes e durante os testes.

3. Justificativa: Esses dois testes de caminhada são utilizados para avaliar vários tipos de pacientes com doenças respiratórias, mas, em pacientes com bronquiectasia

ainda não sabemos qual deles mostram melhor resultado depois de usar a bombinha, nem como o coração e o pulmão reagem durante esses testes.

4. Procedimentos da Fase Experimental: No total serão estudados 31 adultos com a mesma doença respiratória que você (bronquiectasia), e que não tenha outras doenças respiratórias associadas, como asma e bronquite. Para participar deste estudo você precisará comparecer no laboratório da UNINOVE em quatro dias diferentes (o endereço consta no item 12 deste documento). Em cada dia você usará o broncodilatador (bombinha) ou placebo (igual a bombinha, porém sem efeito do medicamento) que será dada por um avaliador, depois disso você fará um dos testes de caminhada, que será num corredor plano com instruções e observação do pesquisador. Durante os testes você usará uma máscara para avaliar sua respiração e fazer a contagem do oxigênio e gás carbônico. Também usará um cinto com relógio, que mostrarão seus batimentos cardíacos.

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Você terá riscos mínimos durante a pesquisa, pois vai realizar uma atividade comum do seu dia a dia, que é caminhar num corredor plano. Você poderá sentir intensa falta de ar e importante cansaço durante os testes, mas você pode parar o teste caso sinta desconforto intolerável. Pode ocorrer queda do oxigênio durante os testes, mas caso isso acontecer e não melhorar com o repouso, será ofertado oxigênio. Antes destes testes os avaliadores vão analisar como foi seu desempenho no teste de exercício cardiopulmonar (teste que avalia o pulmão e o coração durante atividade física na esteira ou na bicicleta) para ver se você tem alguma alteração cardíaca. Isso tornará mais segura a realização dos testes de caminhada.

6. Informações: Você tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade em continuar participando.

7. Métodos Alternativos Existentes: Nada a declarar.

8. Retirada do Consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo.

9. Aspecto Legal: Este estudo foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º

196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.

10. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Serão ressarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

12. Local da Pesquisa: Universidade Nove de Julho – UNINOVE - Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício. Rua Vergueiro, 235/249 – Vergueiro. Telefone (11) 33859226.

13. Telefones dos Pesquisadores para Contato: Profa. Dra. Simone Dal Corso (11) 9 8265 7679, Tatiane Soares Amaral (11) 9 6751 9270. Adicionalmente você pode entrar em contato com o Comitê de Ética pelo telefone (11) 3385-9059 / 3385-9198 ou no endereço: Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – SP CEP. 01504-001 -1º andar.

14. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que a minha participação é voluntária, e que poderei sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, _____ de _____ de 2013.

Nome (por extenso):

Assinatura:

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário