

# Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

Autonomic control of heart rate in patients with chronic cardiorespiratory disease and in healthy participants at rest and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver

Michel S. Reis, Ana P. Deus, Rodrigo P. Simões, Isabela A. V. Aniceto, Aparecida M. Catai, Audrey Borghi-Silva

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso, na postura supina e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou com insuficiência cardíaca crônica (ICC). **Métodos:** Vinte e oito homens foram subdivididos em três grupos: 10 com DPOC (GD) e 69±9 anos; 9 com ICC (GI) e 62±8 anos; e 9 saudáveis (GC) com 64±5 anos. Em repouso, os intervalos R-R a partir do sinal eletrocardiográfico foram obtidos nas seguintes situações: 1) 15 minutos na posição supina e 2) 4 minutos durante M-ASR na posição supina. Os dados foram analisados nos domínios do tempo (índices RMSSD e SDNN) e da frequência. Durante M-ASR, foram calculadas a razão expiração/inspiração (E/I) e a diferença inspiração/expiração ( $\Delta$ IE). **Resultados:** Os principais achados mostraram que os pacientes com ICC apresentaram menores valores de RMSSD (12,2±2,6 vs 20,4±6,5), BFab (99,2±72,7 vs 305,3±208,9) e AFun (53,4±29,9 vs 178,9±113,1) quando comparados ao controle. Além disso, a banda de BFab foi significativamente reduzida no grupo DPOC quando comparado ao controle (133,8±145,5 vs 305,3±208,9). Adicionalmente, pacientes com ICC e DPOC mostraram menor razão E/I (1,1±0,06 vs 1,2±0,1 e 1,1±0,03 vs 1,2±0,1) e  $\Delta$ IE (7,0±3,5 vs 12,7±0,1 e 4,9±1,6 vs 12,7±0,1), respectivamente, comparados ao GC durante a M-ASR. **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que tanto a DPOC como a ICC produzem impacto negativo sobre o controle autonômico da FC.

Artigo registrado no Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) sob o número: ACTRN12609000467235

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

## Abstract

**Objective:** To evaluate the autonomic modulation of heart rate (HR) at rest in the supine position and during a respiratory sinus arrhythmia maneuver (M-RSA) among participants with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or with chronic heart failure (CHF). **Methods:** Twenty-eight men were divided into three groups: ten with COPD, aged 69±9 years; nine with CHF, aged 62±8 years; and nine healthy participants aged 64±5 years (controls). At rest, the R-R interval of the electrocardiographic signal was obtained in the following situations: 1) 15 min in the supine position; and 2) 4 min during M-RSA in the supine position. The data were analyzed in the time domain (RMSSD and SDNN indices) and the frequency domain (LFab and HFab). During M-RSA, the expiratory/inspiratory ratio (E/I) and the inspiratory/expiratory difference ( $\Delta$ IE) were calculated. **Results:** The main findings showed that the CHF patients presented lower RMSSD (12.2±2.6 vs. 20.4±6.5), LFab (99.2±72.7 vs. 305.3±208.9) and HFab (53.4±29.9 vs. 178.9±113.1), compared with the controls. The LFab band was significantly lower in the COPD group than in the controls (133.8±145.5 vs. 305.3±208.9). Additionally, both CHF patients and COPD patients showed lower E/I ratios (1.1±0.06 vs. 1.2±0.1 and 1.1±0.03 vs. 1.2±0.1) and  $\Delta$ IE values (7.0±3.5 vs. 12.7±0.1 and 4.9±1.6 vs. 12.7±0.1), respectively, compared with the controls during M-RSA. **Conclusion:** The results from this study suggest that both COPD and CHF have a negative impact on the autonomic control of heart rate.

Article registered on the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) under the number: ACTRN12609000467235

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; chronic heart failure; autonomic control of heart rate; respiratory sinus arrhythmia.

**Recebido:** 02/09/2008 – **Revisado:** 09/02/2009 – **Aceito:** 26/05/2009

Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil.

**Correspondência para:** Audrey Borghi Silva, Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Rodovia Washington Luis, Km 235, Bairro Monjolinho, CEP 13565-905, São Carlos (SP), Brasil, e-mail: audrey@ufscar.br.

## Introdução

Tem sido descrito que doenças cardiopulmonares crônicas provocam desajustes do balanço simpato-vagal sobre o controle da frequência cardíaca (FC)<sup>1-3</sup>. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a coexistência da limitação ao fluxo expiratório e da perda do recuo elástico do pulmão ocasiona progressivamente modificações do padrão respiratório, dos volumes e capacidades pulmonares. Nesse sentido, uma série de ajustes hemodinâmicos ocorre, sobretudo, no controle autonômico da frequência cardíaca para manutenção da homeostase<sup>4</sup>.

No entanto, ainda há inconsistência sobre as modificações da modulação autonômica da FC de pacientes com DPOC. Alguns autores têm observado que esses indivíduos apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pela observação dos índices do domínio do tempo; porém, os valores da análise espectral têm revelado, curiosamente, predomínio da ação vagal (refletindo a hiperatividade vagal observada nas vias aéreas)<sup>5-8</sup>. Em contraste, outros autores<sup>9,10</sup> têm observado aumento da atividade simpática no controle da FC, embora concordem com a redução da VFC ocorrida na DPOC.

Com relação à insuficiência cardíaca crônica (ICC), a reduzida fração de ejeção produz significativo impacto sobre o sistema respiratório, levando a fenômenos congestivos. Assim, por intermédio da hiperatividade simpática e menor ação vagal, ocorre aumento da FC e vasoconstrição de capilares e veias com redistribuição do fluxo<sup>11</sup>. Musialik-Lydkka, Sreidniawa e Pasyk<sup>12</sup>, Tulppo e Huikuri<sup>13</sup> e Rosen et al.<sup>14</sup> sugerem a predominância da atividade simpática sobre o nodo sinusal. Por outro lado, van de Borne et al.<sup>15</sup>, Ponikowski et al.<sup>16</sup> e Mortara et al.<sup>17</sup> observaram o desequilíbrio simpato-vagal do controle autonômico da FC sem evidenciar hiperatividade simpática.

O controle autonômico da FC também é modulado pelos ciclos respiratórios. Durante a respiração espontânea, ocorre interação sincrônica entre a fase inspiratória e o aumento da FC devido à retirada vagal e entre a fase expiratória e a redução da FC, pela retomada da atividade vagal no nodo sinusal<sup>18</sup>. Esse fenômeno é chamado de arritmia sinusal respiratória (ASR), a qual é caracterizada pelas oscilações fisiológicas da FC em sincronismo com a respiração<sup>19,20</sup>. Em condições experimentais, a ASR pode ser acentuada por meio de manobras respiratórias controladas (M-ASR). A partir do processamento dos valores de FC e dos iR-R – intervalo das ondas R no eletrocardiograma (ECG) – é possível extrair os índices da M-ASR, que refletem o efeito modulatório da respiração, essencialmente provocado pelo eferente parassimpático sobre o nodo sinusal<sup>21</sup>. Uma vez que a análise da VFC tem sido de grande valia no prognóstico de inúmeras doenças cardiopulmonares crônicas, a análise da interação dos ciclos respiratórios e das oscilações

periódicas da FC por meio dessa manobra pode também fornecer importante índice prognóstico. Nesse sentido, seria lícito supor que certas disfunções que provoquem alterações nos ciclos respiratórios podem produzir indiretamente modificações autonômicas da FC. Diante dessas considerações, os objetivos deste estudo foram avaliar a modulação autonômica da FC em repouso, na postura supina e durante a M-ASR de pacientes com DPOC ou com ICC e de indivíduos saudáveis.

## Materiais e métodos

Estudo observacional transversal com três grupos.

### Sujeitos

Foram recrutados indivíduos com os seguintes perfis: 1) pacientes com DPOC de moderada a grave e volume expiratório forçado no 1s (VEF<sub>1</sub>) <60% do predito (*GOLD Scientific Committee*, 2001), estáveis clinicamente e na ausência de exacerbações agudas da doença, ex-tabagistas, não etilistas, que não realizassem programa de treinamento físico regular nos últimos seis meses e que apresentassem sintomas de dispneia aos pequenos e médios esforços; 2) indivíduos com ICC documentada nos últimos seis meses, com ecocardiografia, apresentando fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo <50% e classificação de I a III da doença, segundo *New York Heart Association* (NYHA)<sup>22</sup>, sem episódios de hospitalização no último mês, não tabagistas, não etilistas, que não apresentassem DPOC (VEF<sub>1</sub>/CVF >70% e VEF<sub>1</sub> >70% do predito), angina instável ao repouso ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses e, adicionalmente, 3) indivíduos aparentemente saudáveis que serviram como controle foram triados a partir da avaliação clínica.

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica (história clínica atual e pregressa, antecedentes familiares, hábitos de vida, exames físicos) com o cardiologista, pneumologista ou clínico geral; avaliação fisioterapêutica (avaliação postural e provas musculares); avaliação da dispneia por meio da escala desenvolvida pelo Conselho Britânico de Pesquisas Médicas Modificadas (*medical research council* - MRC)<sup>23</sup> para os pacientes com DPOC e da classificação da NYHA<sup>22</sup> para os ICC; exames laboratoriais (hemograma completo, triglicérides, colesterol total e frações, urina tipo I, ácido úrico, creatinina e uréia); espirometria; eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e teste ergométrico incremental máximo ou sintoma limitado. Foram excluídos os indivíduos que não apresentavam estabilidade clínica, que apresentavam alteração eletrocardiográfica que impossibilitasse a coleta da VFC, que não aceitaram participar do estudo e os que não contemplavam os critérios de inclusão listados acima.

Os voluntários foram informados a respeito dos procedimentos experimentais a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento pós-informado de participação na pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos sob parecer nº 238/2005.

## Medicações

Os pacientes com DPOC utilizavam rotineiramente broncodilatadores de curta duração (n=10) e de longa duração (n=6). Por outro lado, todos os portadores de ICC faziam uso de beta-bloqueador (n=9), furosemida (n=3), digoxina (n=5), nitratos (n=2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (n=6) e ácido acetilsalicílico (n=2).

## Espirometria

As provas de função pulmonar foram realizadas por meio do aparelho da marca *Vitalograph* (modelo *Hand Held 2120, Ennis, Ireland*). Foram realizadas as manobras de capacidade vital lenta (CVL) e de capacidade vital forçada (CVF) para determinar o  $VEF_1$  e a razão  $VEF_1/CVF$ . Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram realizados segundo as normas recomendadas pela American Thoracic Society<sup>24</sup>.

## Procedimento experimental

A pesquisa foi realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, no mesmo período do dia (entre 8horas e 12horas). Os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os experimentadores. Para a véspera e no dia do teste, cada voluntário recebeu orientações para evitar consumo de bebidas estimulantes, não realizar atividade física 24horas antes dos testes, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas).

Inicialmente os voluntários foram mantidos por aproximadamente 10 minutos em repouso na posição supina para que a FC atingisse valores basais. Posteriormente, o ECG e a FC instantânea foram coletados durante 15 minutos nessa posição. Em sequência, a coleta foi repetida durante a realização da M-ASR na mesma posição na seguinte ordem: 1 minuto em repouso, com respiração espontânea; 4 minutos, realizando a M-ASR e 1 minuto final, em repouso. Durante a M-ASR, os voluntários foram orientados a realizar uma série de inspirações e expirações profundas e lentas, variando o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total (inspiração máxima) até o volume residual (expiração máxima), de tal forma que cada

ciclo respiratório fosse executado em 10 segundos, sendo 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração, totalizando de cinco a seis ciclos respiratórios por minuto, em que se espera obter a máxima ASR<sup>21</sup>. Os pacientes também foram orientados a controlar sua frequência respiratória pelo tempo em um relógio de ponteiros; ao mesmo tempo, o experimentador, por meio da tela de captação do ECG no monitor do computador, dava *feedback* positivo se os ciclos correspondiam ao previamente estabelecido. Ao término da manobra, o paciente foi instruído a respirar espontaneamente, ficando em repouso por um período de 1 minuto. Durante todos os procedimentos experimentais, os participantes foram monitorizados na derivação MC5. O sinal do ECG foi obtido a partir do monitor cardíaco de um canal (TC 500, Ecafix, São Paulo, SP, Brasil) e processado por meio de um conversor analógico digital Lab. PC+ (National Instruments, Co, Austin, TX, EUA), que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador (*Pentium III*). A FC foi obtida e calculada a partir dos intervalos entre os iR-R do ECG, que foram registrados com uma frequência de amostragem de 500Hz e armazenados por um *software* específico<sup>25</sup>.

## Análise dos dados

A VFC foi analisada nos domínios do tempo e da frequência por meio de uma rotina específica desenvolvida no aplicativo *MatLab* (versão 6.1.450 *Release 12,1*). A seleção do trecho de análise das condições de repouso supina foi realizada por meio da inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no período de 15 minutos, em que se selecionava o período com maior estabilidade do sinal e que apresentasse uma frequência de amostragem de, no mínimo, 256 pontos conforme preconizada pelo *Task Force*<sup>1</sup>. Os ruídos provocados por batimentos ectópicos, alterações do ritmo cardíaco ou por interferências no sinal foram eliminados manualmente, considerando que poderiam interferir na análise e interpretação dos dados.

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (ms) e SDNN (ms)<sup>1,26</sup>. Já a análise no domínio da frequência consistiu na aplicação da transformada rápida de Fourier (FFT) com o janelamento dos iR-R da série temporal pelo método de *Hanning* e interpolação *spline* cúbica. Por meio da aplicação desse modelo, foram identificadas a densidade espectral total (DET) e suas três bandas de frequência: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF)<sup>1,26</sup>. Esses componentes foram determinados em valores absolutos (ms<sup>2</sup>) e normalizados (un), obtidos pela divisão do componente espectral em questão pela DET, subtraída do componente de MBF e multiplicada por 100. Adicionalmente, os componentes foram expressos como a razão entre as bandas de baixa e alta frequência (razão BF/AF), que reflete o balanço simpato-vagal.

As análises no domínio do tempo e da frequência também foram realizadas nos iR-R adquiridos durante a realização da M-ASR. Em seguida, por meio de uma outra rotina específica, também desenvolvida no aplicativo *MatLab*, foram calculados os índices da FC e dos iR-R obtidos a partir da M-ASR<sup>27</sup>: razão expiração/inspiração(E/I) – média dos maiores valores de iR-R obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iR-R da fase inspiratória da M-ASR e a diferença inspiração-expiração ( $\Delta I E$ ) – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos na fase inspiratória e a média dos menores valores de FC na fase expiratória da M-ASR.

## Análise estatística

Para a aplicação dos testes estatísticos, os dados foram transformados em logaritmos decimais. Nesse sentido, foram utilizados testes estatísticos paramétricos, uma vez que os dados apresentaram distribuição normal (teste *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade das variâncias (teste de *Levene*). Nas comparações intergrupos (DPOC vs ICC vs Controle) foi utilizado ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*. As análises foram realizadas no *software SPSS Release 10.0.1 (1999)* com nível de significância estabelecido de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Vinte e oito voluntários foram estudados sendo: 10 pacientes com DPOC (GD); 9 pacientes com ICC (GI) e 9 indivíduos

controle (GC). A Tabela 1 apresenta os dados referentes às características demográficas, antropométricas e clínicas em repouso dos voluntários estudados. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para as medidas antropométricas. No entanto, o GD apresentou valores significativamente menores que o GC para a massa corporal, embora os indivíduos fossem classificados como eutróficos<sup>28</sup>.

Os pacientes com DPOC apresentavam estágio moderado da doença (Estágio IIB)<sup>29</sup>. Adicionalmente, o  $VEF_1$  e a razão  $VEF_1/CVF$  foram significativamente menores que o GC ( $p < 0,05$ ). A capacidade funcional do GD pela escala MRC revelou que os voluntários pertenciam às classes I (N=1), II (N=3) e III (N=6). O GI foi composto por pacientes com disfunção sistólica de etiologia idiopática (N=5) em decorrência de infarto do miocárdio (N=4) e com classe funcional I (N=2), II (N=4) e III (N=3) pela NYHA<sup>22</sup>. De acordo com as escalas MRC e NYHA para classe funcional, o GD e o GI apresentaram similaridades no grau de dispnéia, isto é, limitação para realizar atividades de vida diária que requerem pequenos e médios esforços. Adicionalmente, a  $SpO_2$  foi menor no GD que no GC ( $p < 0,05$ ), no entanto GD e GI não diferiram entre si (Tabela 1).

Com relação aos índices de VFC na condição de repouso (Tabela 2), observou-se que o GD apresentou menores valores absolutos da BF quando comparado ao GC ( $p < 0,05$ ). Já o GI mostrou menores valores de RMSSD, BFab e de AFab que o GC ( $p < 0,05$ ). Entre o GD e o GI não foram observadas diferenças significativas. Nas comparações durante a M-ASR (Tabela 3), o GD e o GI apresentaram menores valores da razão E/I e do

**Tabela 1.** Características demográficas, antropométricas e clínicas dos grupos estudados.

Variáveis	GD (N=10)	GI (N=9)	GC (N=9)
Demográficas / Antropométricas			
Idade (anos)	69±9	62±7	64±5
Estatura (m)	1.67±0.08	1.68±0.06	1.71±0.05
Massa corporal (kg)	64±9.0	69±8.5	75±6.3*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23±3.3	25±3.1	25±1.2
Ecocardiografia			
FE (%)	---	41±6	---
Espirometria			
$VEF_1$ (% predito)	41±11	80±9	91±20*
$VEF_1/CVF$	59±12	82±11	101±7*
Características Clínicas			
$SpO_2$ (%)	92±3	96±2	96±1*
FR (rpm)	15±4	14±4	12±3

Valores em média e desvio-padrão. GD=grupo DPOC; GI=grupo ICC; GC=grupo controle; IMC=índice de massa corporal; FE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo;  $VEF_1$ =volume expiratório forçado no 1 s;  $VEF_1/CVF$ =relação volume expiratório forçado no 1 s e capacidade vital forçada;  $SpO_2$ =saturação periférica de oxigênio; FR=frequência respiratória em respirações por minuto (rpm). \*  $p < 0,05$ =GD vs GC; (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*).

**Tabela 2.** Comparação dos valores da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos estudados, analisados nos domínios do tempo e da frequência durante a condição de repouso.

	GD (n=10)	GI (n=9)	GC (n=9)
Domínio do tempo			
FC (bpm)	73±12	64±7	68±9
iR-R (ms)	838±122	878±119	900±116
RMSSD (ms)	17,7±6,1	12,2±2,6	20,4±6,5†
SDNN (ms)	23,2±9,2	18,4±4,5	30,2±9,1
Domínio da Frequência			
BFab (ms <sup>2</sup> )	133,8±45,5	99,2±72,7	305,3±208,9†
AFab (ms <sup>2</sup> )	114,3±98,3	53,4±29,9	178,9±113,1†
BFun	0,5±0,3	0,6±0,4	0,6±0,2
AFun	0,5±0,3	0,4±0,2	0,4±0,2
BF/AF	2,3±4,1	2,1±1,6	2,2±1,7

Valores em média e desvio-padrão. GD=grupo DPOC; GI=grupo ICC; GC=grupo controle; FC=frequência cardíaca; iR-R= intervalos entre as ondas R do ECG; SDNN=desvio-padrão dos iR-R; RMSSD=raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes; BFab=baixa frequência absoluta; AFab=alta frequência absoluta; BFun= baixa frequência normalizada; AFun=alta frequência normalizada. †  $p < 0,05$ =GI vs GC e \*  $p < 0,05$ =GD vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de *Tukey*).

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

	GD (n=10)	GI (n=9)	GC (n=9)
Domínio do tempo			
Razão E/I	1,1±0,06	1,1±0,03	1,2±0,1*†
ΔIE (bpm)	7,0±3,5	4,9±1,6	12,7±4,2*†
RMSSD (ms)	18,3±15,6	17,6±4,1	43,5±27,9*†
SDNN (ms)	32,1±21,2	28,2±10,1	63,8±29,1*†
Domínio da Frequência			
BFab (ms <sup>2</sup> )	1052,7±1538,3	463,2±403,4	3551,2±3581,2*†
AFab (ms <sup>2</sup> )	93,9±153,8	65,3±37,4	626,8±906,8*†
BFun	0,9±0,03	0,7±0,2	0,8±0,07
AFun	0,8±0,03	0,2±0,2	0,2±0,07
BF/AF	15,9±15,3	9,2±11,1	11,3±7,5

Valores em média e desvio-padrão. GD=grupo DPOC; GI=grupo ICC; GC=grupo controle; Razão E/I=razão entre a média dos maiores valores dos intervalos R-R obtidos durante a fase expiratória e a média dos menores valores dos iR-R da fase inspiratória da M-ASR; ΔIE=diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR; RMSSD=raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os iR-R adjacentes dividido pelo número de iR-R menos um; SDNN=desvio-padrão dos iR-R; BFab=baixa frequência absoluta; AFab=alta frequência absoluta; BFun=baixa frequência normalizada; AFun=alta frequência normalizada. \* p<0,05=GD vs GC; † p<0,05=GI vs GC (ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey).

ΔIE quando comparados ao GC (p<0,05). Para os índices da VFC na M-ASR no domínio do tempo, os pacientes do GD e do GI apresentaram valores significativamente menores do RMSSD e do SDNN que o GC. Da mesma forma, no domínio da frequência, o GD e o GI apresentaram valores menores da BFab e AFab comparativamente ao GC (p<0,05). Adicionalmente, a Figura 1 ilustra o comportamento espectral de um indivíduo representativo de cada grupo. O GD e o GI apresentaram menores valores da densidade espectral total em comparação ao GC.

## Discussão

Os principais achados do nosso estudo mostraram que tanto os pacientes com DPOC como os com ICC apresentaram alterações da modulação autonômica da FC em repouso e durante a M-ASR quando comparados a indivíduos aparentemente saudáveis pareados pela idade.

### Impacto das doenças cardiorrespiratórias na VFC em repouso

Neste estudo, os pacientes com DPOC apresentaram reduzida atividade simpática quando comparados ao controle. Alguns autores<sup>8,30</sup> têm observado que tanto a atividade simpática

quanto a parassimpática estão reduzidas na DPOC. Em contraste, Volterrani et al.<sup>7</sup> observaram que pacientes com DPOC apresentaram maiores valores da banda de AF (un), refletindo em aumento da atividade parassimpática sobre o controle da FC. Esses autores consideram que os achados possam estar relacionados à broncoconstrição e, conseqüentemente, à redução do VEF<sub>1</sub> apresentada por esses pacientes. No entanto, no estudo de Volterrani et al.<sup>7</sup>, algumas características metodológicas que diferem do nosso estudo podem ter influenciado os resultados. Os voluntários do grupo DPOC desses autores<sup>7</sup> apresentavam uma faixa-etária ampla (31 a 68 anos), com um grande número de indivíduos jovens e com diagnóstico de asma; portanto, possivelmente, já apresentavam resposta vagal exacerbada. Nossos resultados são similares aos reportados por Chen, Chen e Kuo<sup>9</sup>, que evidenciaram redução da atividade simpática em pacientes com DPOC.

No presente estudo, os pacientes com ICC também apresentaram redução significativa da VFC quando comparados ao grupo controle, com reduzida atividade simpática e parassimpática. Esses achados corroboram os de outros autores que também observaram redução dos índices no domínio do tempo em pacientes com ICC<sup>31</sup>. De acordo com os nossos achados, Saul et al.<sup>32</sup> observaram que pacientes com ICC congestiva apresentavam redução de todas as bandas de frequência em relação ao grupo saudável com características antropométricas e idades semelhantes. Guzzetti et al.<sup>31</sup> observaram que pacientes com ICC apresentaram redução dos índices no domínio do tempo e menores valores da banda BF quando comparados aos indivíduos saudáveis, refletindo em menor atividade simpática.

Por outro lado, outros autores<sup>15-17</sup> têm relatado que a VFC de pacientes com ICC está reduzida, com predominância da atividade simpática. Esses autores sugerem que a hiperatividade simpática no controle da FC é reflexo das modificações compensatórias do sistema autonômico provocadas pela evolução da doença, as quais têm por finalidade garantir a homeostasia com o aumento adequado do débito cardíaco. Neste estudo, encontrou-se redução tanto da atividade simpática quanto da parassimpática sobre o nodo sinusal, possivelmente relacionadas às alterações regulatórias dos centros autonômicos<sup>12</sup>, à sensibilidade dos quimioceptores<sup>13</sup> ou ao padrão respiratório marcado por oscilações periódicas apresentadas por esses pacientes<sup>14</sup>.

Entretanto, torna-se importante salientar que nossos achados foram observados nos valores absolutos da banda de BF que sofre influência das bandas de MBF, associadas aos sistemas de controle autonômico de longa duração. Adicionalmente, os pacientes com ICC envolvidos neste trabalho mantiveram o tratamento medicamentoso. A ação dos β-bloqueadores<sup>33</sup> sobre os receptores do nodo sinusal, dos

digitálicos<sup>34</sup> sobre as bombas de sódio e potássio do miocárdio e dos inibidores da enzima conversora de angiotensina favorecem a regulação autonômica do coração, atenuando a hiperatividade simpática e, dessa forma, podem ter influenciado nossos resultados.

## Impacto das doenças cardiopulmonares nos índices de VFC durante a M-ASR

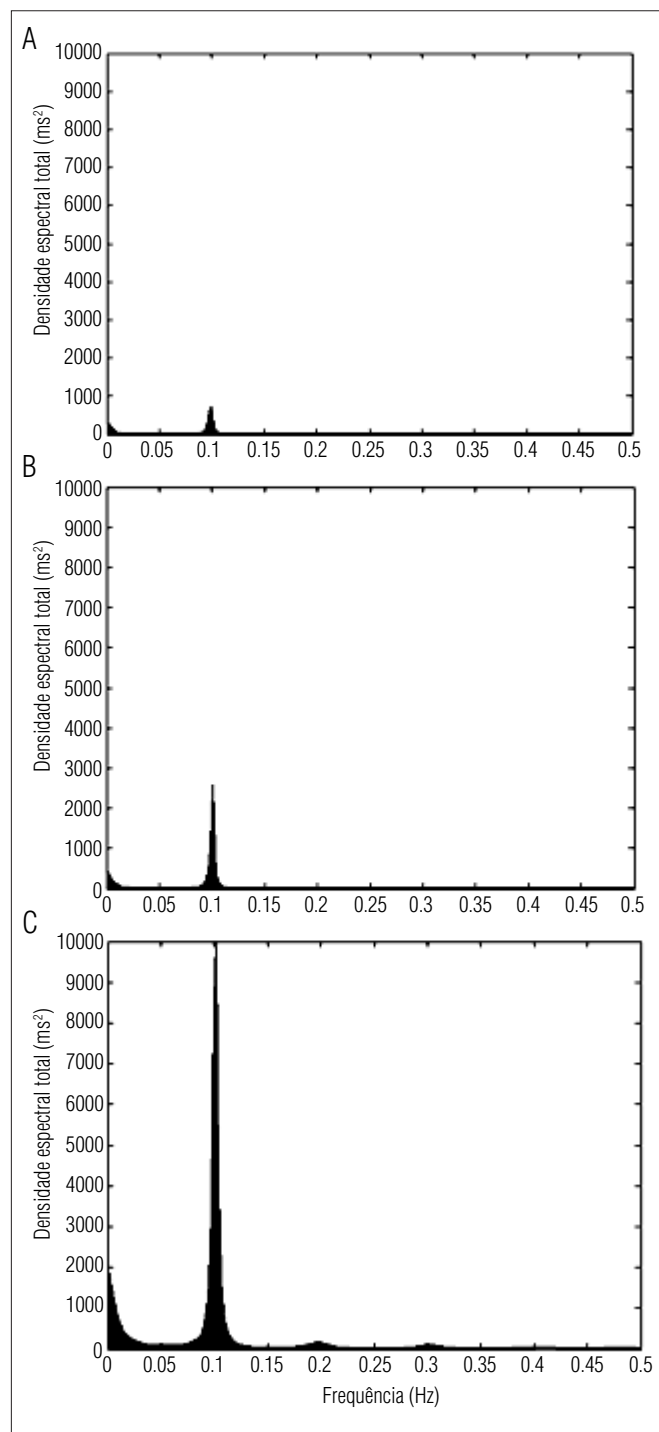
Com relação aos índices da FC e dos iR-R obtidos com M-ASR, observou-se que tanto os portadores de DPOC quanto os pacientes com ICC apresentaram resposta parassimpática reduzida comparativamente aos indivíduos controles. Os resultados corroboram outros achados da literatura que têm demonstrado que pacientes com DPOC<sup>35,36</sup> e ICC<sup>32</sup> apresentam redução significativa da ASR em comparação a voluntários saudáveis. No entanto, não foi encontrado nenhum estudo prévio que comparasse os índices de VFC e da ASR em ambas as patologias.

As variáveis relacionadas à VFC analisadas no domínio do tempo (RMSSD e SDNN) e da frequência (BFab e AFab) revelaram que os pacientes com DPOC e ICC apresentavam menor VFC que os indivíduos do GC. A ASR, produto da interação entre os sistemas respiratório e cardiovascular, sofre influência da frequência respiratória e do volume corrente<sup>37</sup>. Em nosso estudo, como a frequência respiratória foi controlada durante M-ASR, acredita-se que esses menores valores dos índices da ASR estejam possivelmente relacionados ao volume corrente reduzido, fortalecendo ainda mais nossa especulação de que a redução da VFC observada nos pacientes de ambos os grupos possa estar relacionada às alterações da complacência pulmonar e à resposta dos receptores de estímulos pulmonares.

## Considerações metodológicas

O presente estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente, em relação aos pacientes envolvidos no estudo, grupos com maior número de participantes seria ideal; no entanto, devido aos rígidos critérios de exclusão, não foi possível permitir uma amostra mais ampla, uma vez que em ambas as doenças podem coexistir alterações respiratórias e cardiovasculares associadas. Adicionalmente, considera-se que a realização de um exame de ecocardiografia entre os pacientes com DPOC seria importante para a exclusão da coexistência de cor pulmonale ou insuficiência cardíaca direita, bem como a gasometria arterial para caracterizar os pacientes com DPOC hipoxêmicos ou hipercapnêicos. Da mesma forma, a mensuração e o controle do volume corrente durante a respiração controlada, os quais

não foram realizadas neste estudo, poderiam contribuir para a consolidação e interpretação dos resultados encontrados no presente estudo. Por fim, a avaliação da função pulmonar



**Figura 1.** Ilustração da densidade espectral de potência ( $\text{ms}^2$ ) obtida pelo modelo autorregressivo de *Yule-Walker* durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória de três voluntários representativos. Em (A), paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica; (B) paciente com insuficiência cardíaca crônica; e (C) indivíduo controle.

completa (volumes estáticos) seria de especial relevância na avaliação dos pacientes, no entanto tais mensurações envolvem equipamentos de alto custo.

## Relevância clínica

O controle autonômico é um dos principais meios de ajuste dos sistemas orgânicos em resposta a mudanças posturais, físicas; sobre estresse ou durante o exercício físico; em condições de saúde e em coexistência de patologias. Nesse sentido, o conhecimento das variações autonômicas da frequência cardíaca em indivíduos com patologias cardiorrespiratórias contribui para uma avaliação fisioterapêutica mais adequada, para a prescrição de programas de reabilitação bem como para os efeitos de diferentes intervenções para a Fisioterapia.

## Referências bibliográficas

- Task force of european society of cardiology the North American society of pacing electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:514-22.
- Castello V, Mendes RG, Simões RP, Reis MS, Catai AM, Borghi-Silva A. Atividade autonômica em uma adolescente com ventrículo único submetida à intervenção fisioterapêutica: relato de caso. *Res Bras Fisioter*. 2008;12(2):157-60.
- De Burgh Daly M. Interactions between respiration and circulation. In: Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG, Geiger SR, editors. *Handbook of physiology. The respiratory system, section 3*. Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 529-94.
- Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, Pantoni CB, Simões RP, Martins LE, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2008;102(8):1117-23.
- Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Res Bras Fisioter*. 2007;11(1):35-41.
- Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106(5):1432-7.
- Scalvini S, Porta R, Zanelli E, Volterrani M, Vitacca M, Pagani M, et al. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(1):119-24.
- Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100(9):1547-53.
- Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med*. 1995;89(2):79-84.
- Leung RS, Bradley TD. Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during cheyne-stokes respiration. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:S213-7.
- Musialik-Lydkka AM, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol*. 2003;58(1):10-6.
- Tulppo M, Huikuri HV. Origin and significance of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2278-80.
- Rosen SD, Murphy K, Leff AP, Cunningham V, Wise RJ, Adams L, et al. Is central nervous system processing altered in patients with heart failure? *Eur Heart J*. 2004;25(11):952-62.
- van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997;95(6):1449-54.
- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart rate failure. *Circulation*. 1997;96(8):2586-94.
- Mortara A, Sleight M, Pinna GD, Maestri R, PRPA A, La Rovere MT, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation*. 1997;96(1):246-52.

## Conclusão

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que pacientes portadores de DPOC ou ICC apresentam modificação no controle autonômico da FC, com atividades simpática e/ou parassimpática reduzidas, quando comparados aos indivíduos saudáveis devido à integração cardiorrespiratória de ambas as patologias. Além disso, tanto a DPOC quanto a ICC mostraram resposta atenuada frente à acentuação da atividade parassimpática durante a M-ASR.

## Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Proc. 478799/2003-9).

18. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(2):728-34.
19. Carrasco-Sosa S, Gaitán-González MJ, González-Camarena R, Yáñez-Suárez O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. *Eur J Appl Physiol*. 2005;95(4):265-75.
20. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975;39(5):801-5.
21. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 2):33-40.
22. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9<sup>a</sup> ed. Boston: Little Brown & Co; 1994.
23. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrandes RM, Khalaf A, Aquar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and healthy-related quality of life. The quality of life obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1072-9.
24. Crapo MD, Hankison JL, Irvin C, Mancityre NL, Voter KZ, Wise RA. American Thoracic Society: Standardization of spirometry 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
25. Silva E, Catai AM, Trevelin LC, Guimarães JO, Silva Jr. LP, Silva LMP, et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Phys Med Biol*. 1994;39:409.
26. Pyetan E, Toledo E, Zoran O, Akselrod S. Parametric description of cardiac vagal control. *Auton Neurosci*. 2003;109(1-2):42-52.
27. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*. 1986;55(4):348-54.
28. World Health Organization. Diet nutrition and the prevention of chronic diseases (1990). Geneva: WHO Technical Report Series 797; 1989.
29. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
30. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998;113(2):327-33.
31. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R, Porta A, De Angelis G, Rovelli G, et al. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci*. 2000;86(1-2):114-9.
32. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988;31(15):1292-9.
33. Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM, Krum H, Steinman RC, Sackner-Bernstein J, et al. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1101-4.
34. Flapan AD, Goodfield NE, Wright RA, Francis CM, Neilson JM. Effects of digoxin on time domain measures of heart rate variability in patients with stable chronic cardiac failure: withdrawal and comparison group studies. *Int J Cardiol*. 2007;59(1):29-36.
35. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Bosisio E, Mela GS, et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst*. 1996;59(3):125-32.
36. Giardino ND, Chan L, Borson S. Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004;29(2):121-33.
37. Hirsch JA, Bishop BT. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241(4):620-9.