

Universidade do Vale do Paraíba
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento

Gêrda Coêlho e Silva

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO
ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE CARDÍACA EM PACIENTES
PORTADORES DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO ASSOCIADOS À
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

São José dos Campos, SP

2006

Gêrda Coêlho e Silva

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO
ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE CARDÍACA EM PACIENTES
PORTADORES DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO ASSOCIADOS À
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente F. Oliveira.

São José dos Campos, SP

2006

S58e

Silva, Gêrda Coêlho e

Estudo do comportamento do sistema nervoso autônomo através da análise da variabilidade cardíaca em pacientes portadores de distúrbios respiratórios do sono associados à insuficiência cardíaca./ Gêrda Coêlho e Silva. São José dos Campos: UniVap, 2006.

1 disco laser.: color

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2006.

1.Frequência cardíaca 2. Transtornos do sono 3. transtornos respiratórios I. Oliveira, Luiz Vicente Franco, Orient. II. Título

CDU:616.8-009.836

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta Dissertação, por processo fotocopiador ou transmissão eletrônica.

Aluno(a): Gêrda Coêlho e Silva
Gêrda Coêlho e Silva

Data: 18/12/2006

“ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES PORTADORES DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO ASSOCIADOS À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”

Gerda Coelho e Silva

Banca Examinadora:

Profª Dra MARICÍLIA SILVA COSTA (UNIVAP) Maricília Costa
Prof Dr LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA (UNIVAP) Luiz Vicente Franco de Oliveira
Prof. Dr. ROGÉRIO SANTOS DA SILVA (UNIFESP) Rogério Santos da Silva

Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco
Diretor do IP&D – UniVap

DEDICATÓRIA

Dedico os frutos deste trabalho aos meus pais e irmãos pela credibilidade e apoio.

Dedico este, também, aos meus alunos aos quais repassarei os conhecimentos absorvidos durante todo o desenvolvimento desta importante etapa da minha vida profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas inúmeras oportunidades de recomeçar e escolher o caminho certo.

Aos meus pais, pela insistência em me proporcionar conquistas pessoais e profissionais, através do zelo e amor incondicionais.

Ao professor Luis Vicente, pela oportunidade e disponibilidade para ensinar.

Aos meus irmãos, pelas demonstrações de respeito, carinho e amizade.

Aos meus familiares que sempre torceram e vibraram com as minhas vitórias.

Ao meu esposo, Marcello, pelo amor, carinho e incentivo.

Aos meus alunos que sempre enviaram mensagens de amizade e admiração.

Às amigas, Natalia e Rosa Cantalice, pelo carinho e amizade gratuita e sincera.

Aos colegas do laboratório, que colaboraram de diversas formas com a concretização deste trabalho.

Aos funcionários da UNIVAP, que amenizaram os momentos difíceis com sorrisos sinceros.

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO
ATRAVÉS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE CARDÍACA EM PACIENTES
PORTADORES DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO ASSOCIADOS À
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

RESUMO

O funcionamento equilibrado do sistema nervoso autônomo contribui para a regulação do funcionamento cardíaco em situações de repouso, exercício e em doença cardiovascular. A análise da variabilidade da frequência cardíaca tem sido particularmente empregada como recurso para a mensuração da atividade parassimpática. De acordo com os autores, o tônus parassimpático controla o estado de repouso, enquanto o exercício é associado a uma indução de retraimento do tônus vagal e uma subsequente ativação simpática. Algumas anormalidades na fisiologia autonômica – especialmente o aumento da atividade simpática, o tônus vagal atenuado e a diminuição da frequência cardíaca na recuperação – têm sido associadas ao aumento da mortalidade. Os pacientes com insuficiência cardíaca geralmente apresentam índices da variabilidade da frequência cardíaca diminuídos em comparação a indivíduos normais. A disfunção autonômica tem sido independentemente associada à Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e as anormalidades autonômicas são geralmente consideradas como efeitos secundários, podendo contribuir com a mesma. O equilíbrio simpático/parassimpático deverá apresentar-se alterado em pessoas criticamente enfermas. A mensuração da atividade do sistema nervoso autônomo provê importantes informações relacionadas ao prognóstico, à patogênese e em relação a estratégias de tratamento das desordens cardíacas relevantes da insuficiência cardíaca e dos distúrbios cardiorespiratórios do sono a ela relacionados. O objetivo deste trabalho foi estudar o comportamento do sistema nervoso autônomo através da análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com distúrbios respiratórios do sono associados à insuficiência cardíaca. Como sujeitos da pesquisa, foram triados 13 indivíduos de ambos os sexos, adultos, oriundos do Serviço de Cardiologia da Clínica Cardioclin/Policlin de São José dos Campos, portadores de insuficiência cardíaca. Foi realizado exame clínico e a polissonografia basal noturna, esta última no Laboratório de Distúrbios do Sono da Univap. Dentre os resultados encontrados, foi observado que todos os pacientes avaliados apresentaram um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, com ativação do sistema nervoso simpático. Concluímos que, as atividades nervosas simpática e parassimpática apresentam uma correlação positiva com o índice de massa corporal; as atividades nervosas simpática e parassimpática apresentam uma correlação positiva com o índice de apnéia/hipopnéia; o índice de massa corporal apresenta uma correlação positiva com o índice de apnéia/hipopnéia; os dados obtidos neste estudo, confirmaram as afirmações de estudos prévios, indicando um nível elevado de atividade simpática em pacientes portadores de síndrome da apnéia do sono associada à insuficiência cardíaca.

Palavras Chave: Distúrbios do sono, insuficiência cardíaca, polissonografia.

**STUDY OF THE BEHAVIOR OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM
THROUGH THE HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS IN PATIENTS WITH
RESPIRATORY SLEEP DISTURBANCES ASSOCIATED TO CARDIAC
INSUFFICIENCY**

ABSTRACT

The balanced functioning of the autonomic nervous system contributes for the regulation of the heart functioning in rest situations, exercise and in heart illness. The analysis of the heart rate variability has been particularly used as resource to measure the parasympathetic activity. In accordance with the authors, an attenuated parasympathetic tonus controls the rest state, while the exercise is associated to a sympathetic activity. Some abnormalities in the autonomic physiology - especially the increase of the sympathetic activity and the reduction of the heart rate in the recovery, have been associated to the increase of mortality. The patients with cardiac insufficiency generally present less variability of the heart rate in comparison the normal individuals. The autonomic dysfunction has been associated to the Obstructive Apnea of Sleep Syndrome and the autonomic abnormalities generally are considered as secondary effects, being able to contribute with this syndrome. The sympathetic and parasympathetic balance will be modified in critically ill people. The measure of the activity of the autonomic nervous system to provide important information related to the prognostic, to the disease cause and in relation to the strategies of treatment of the cardiac and respiratory disorders related to sleep. The objective of this work was to study the behavior of the autonomic nervous system through the analysis of the variability of the heart rate in patients with respiratory sleep disorders associated to heart failure. The gold pattern for the diagnosis is the complete polysomnography, This study was conducted in a Sleep-Disorders Laboratory of Research and Development Institute from Vale do Paraíba University, 13 ambulatories congestive HF patients, deriving of the Cardiologic Service of the Cardioclin/ClinicPoliclin in São José dos Campos. Amongst the found results, was observed that all the evaluated patients had presented a disequilibrium of the autonomic nervous system, with activation of the sympathetic nervous system. We conclude that, the sympathetic and parasympathetic nervous activities present a positive correlation with the index of corporal mass; the sympathetic and parasympathetic nervous activities present a positive correlation with the apnea/hypopnea; the index of corporal mass presents a positive correlation with the apnea hypopnea; the data gotten in this study, had confirmed the affirmations of previous studies, indicating a high level of sympathetic activity in patients with sleep apnea syndrome associated to heart failure.

Key words: Heart failure, polysomnography, Sleep disorders.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Valores antropométricos médios da idade, peso, altura e índice de massa corporal.....83
- Tabela 2** – Índice de apnéia hipopnéia por hora de cada paciente.....84
- Tabela 3** - Valores médios de LF e HF por grupo de IAH e os valores de p correspondentes com um nível de significância de $p < 0,05$85
- Tabela 4** – Valores da Saturação da oxihemoglobina basal, média e mínima durante o sono, dos pacientes do grupo IAH<30.....91
- Tabela 5** – Valores da Saturação da oxihemoglobina basal, média e mínima durante o sono, dos pacientes do grupo IAH>30.....91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Relação de LF e HF com os grupos de IAH < 30 e IAH > 30, respectivamente, com valor de $p = 0,02$	85
Gráfico 2 – LF – Relação dos eventos de LF do grupo IAH < 30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.....	86
Gráfico 3 – LF – Relação dos eventos de LF do grupo IAH > 30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.....	86
Gráfico 4 – HF – Relação dos eventos de HF do grupo IAH < 30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.....	87
Gráfico 5 – HF – Relação dos eventos de HF do grupo IAH > 30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.....	87
Gráfico 6 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o índice de apnéia/hipopnéia (IAH).....	88
Gráfico 7 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o sistema nervoso simpático (SNS).....	89
Gráfico 8 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o sistema nervoso parassimpático (SNPS).....	89
Gráfico 9 – Gráfico de correlação geral entre o índice de apnéia/hipopnéia (IAH) e o sistema nervoso simpático (SNS).....	90
Gráfico 10 – Gráfico de correlação geral entre o índice de apnéia/hipopnéia (IAH) e o sistema nervoso parassimpático (SNPS).....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACS: Apnéia Central do Sono

CO₂: Dióxido do Carbono

CPAP: Pressão Contínua nas Vias Aéreas Superiores

DA: Disfunção Autonômica

DDFVE: Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo

DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono

DSAE: Diâmetro Sistólico do Átrio Esquerdo

EEG: Eletroencefalograma

EMG: Eletromiograma

EOG: Eletrooculograma

FC: Frequência Cardíaca

FE: Fração de Ejeção

IAH: Índice de Apnéia/Hipopnéia

IC: Insuficiência Cardíaca

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDO: Índice de Dessaturação de Oxigênio

IDR: Índice de Distúrbio Respiratório

IMC: Índice de Massa Corporal

Mm: Milímetro

MmHg: Milímetros de Mercúrio

nº: número

N-REM: Não REM

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

NYHA: New York Heart Association

O₂: Oxigênio

PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio

pH: Potencial de Hidrogênio ionte

PA: Pressão Arterial

REM: Movimento Rápido dos Olhos

PRCS: Padrão Respiratório de Cheyne-Stokes

RCS: Respiração de Cheyne-Stokes

SAHOS: Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono

SaO₂: Saturação da Oxihemoglobina Arterial

SaO₂mín: Saturação da Oxihemoglobina Arterial Mínima

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SNPS: Sistema Nervoso Parassimpático

SNS: Sistema Nervoso Simpático

VE: Ventrículo Esquerdo

%: Percentual

/h: Por Hora

≤: Menor ou Igual

≥: Maior ou Igual

SUMÁRIO

1	Introdução	15
2	Sistema nervoso autônomo	18
3	História da medicina do sono.....	23
4	Sono e vigília.....	28
5	Sistema nervoso autônomo e sono.....	34
6	Distúrbios cardiorespiratórios do sono.....	38
6.1	Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono.....	39
6.1.1	Distúrbios respiratórios relacionados ao sono.....	40
6.1.1.1	Apnéia obstrutiva do sono.....	41
6.1.1.2	Apnéia central primária do sono.....	44
6.1.1.3	Padrão Respiratório de Cheyne-Stokes.....	45
7	Sistema nervoso autônomo e distúrbios respiratórios do sono.....	49
8	Insuficiência Cardíaca.....	53
8.1	Sono e insuficiência cardíaca.....	59
8.2	Prevalência dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva	65
9	Sistema nervoso autônomo e insuficiência cardíaca	67
10	A análise da variabilidade da frequência cardíaca como ferramenta para a mensuração da atividade do sistema nervoso autônomo	71
11	Objetivos.....	76
11.1	Objetivo geral.....	77
11.2	Objetivos específicos.....	77
12	Material e Métodos.....	78
12.1	Caracterização do estudo.....	79

12.2 Caracterização dos sujeitos.....	79
12.4 Princípios éticos e legais.....	80
12.5 Protocolo experimental	80
12.6 Avaliação clínica	81
12.7 Tratamento Estatístico.....	81
13 Resultados	82
13.1 Dados Antropométricos	83
14 Discussão.....	92
15 Conclusão	101
Referências Bibliográficas.....	103
Anexos	119
Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa UNIVAP.....	120
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	122

1 INTRODUÇÃO

A qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica está, normalmente, severamente comprometida. Os distúrbios respiratórios do sono, como Respiração de Cheyne-Stokes (CSR) ou apnéia obstrutiva do sono (OSAS) são frequentemente observadas em pacientes com insuficiência cardíaca severa resultando em fragmentação do sono e demais conseqüências, como o aumento da mortalidade (SKOBEL, 2005).

O funcionamento equilibrado do sistema nervoso autônomo contribui para a regulação do débito cardíaco em situações de repouso, exercício e em doença cardiovascular. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido particularmente empregada como recurso para a mensuração da atividade parassimpática. No entanto, sua utilidade para a mensuração da função simpática e de todo o equilíbrio autônomo permanece controversa (ROSENWINKEL *et al.*, 2001).

De acordo com os autores, o tônus parassimpático controla o estado de repouso, enquanto o exercício é associado a uma indução de retraimento do tônus vagal e uma subsequente ativação simpática. Inversamente, o retorno ao repouso após o exercício, denominado como fase de recuperação, é caracterizado pela ativação parassimpática, seguida de redução de atividade do simpático. Algumas anormalidades na fisiologia autonômica – especialmente o aumento da atividade simpática, o tônus vagal atenuado e a diminuição da frequência cardíaca na recuperação – têm sido associadas ao aumento da mortalidade

Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) geralmente apresentam índices da VFC diminuídos em comparação a indivíduos normais, segundo estudo realizado por Arora *et al.* (2004). A disfunção sistólica em pacientes com insuficiência cardíaca tem sido apontada como causa do aumento de mortes, sendo associada à redução da VFC como

um marcador de disfunção autonômica. A insuficiência cardíaca diastólica acomete mais de 40% dos pacientes com ICC, estando associada a um prognóstico mais favorável, quando comparada a pacientes com disfunção sistólica.

A disfunção autonômica (DA) tem sido independentemente associada à Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS). As anormalidades autonômicas são geralmente consideradas como efeitos secundários da SAOS, podendo contribuir com esta. Foi, portanto, observado que as anormalidades devem estar presentes em casos de SAOS leve, onde os efeitos da hipoxemia e dos distúrbios do sono se apresentam reduzidos (WOODSON *et al.*, 2004).

As mudanças cardiovasculares provocadas pela SAOS são mediadas pelo sistema nervoso autônomo. Altos níveis de descarga simpática associados a uma atividade parassimpática flutuante, são responsáveis por mudanças hemodinâmicas agudas. Mudanças crônicas também ocorrem nos reflexos dos barorreceptores e quimioceptores associadas a um aumento na linha de base da atividade simpática diurna e respostas de reflexos vagais anormais a manobras respiratórias voluntárias. Estas mudanças autonômicas agudas parecem ser provocadas por uma combinação de estímulos oriundos da hipoxemia, respostas das vias aéreas superiores, alterações ventilatórias e freqüentes despertares (SMITH *et al.*, 1998).

O equilíbrio simpático/parassimpático deverá apresentar-se alterado em pessoas criticamente enfermas. A mensuração da atividade do sistema nervoso autônomo provê importantes informações relacionadas ao prognóstico, à patogênese e em relação a estratégias de tratamento das desordens cardíacas relevantes da ICC e dos distúrbios cardiorespiratórios do sono a ela relacionados (SCHMIDT; WERDAN; MULLER-WERDAN *et al.*, 2001).

2 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

2 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo é um sistema motor que desempenha uma série de funções especializadas, tanto de estimulação quanto inibitórias, em vários órgãos, tecidos, vasos sanguíneos, glândulas e mesmo a nível celular. É controlado por centros no sistema nervoso central, particularmente no hipotálamo. Intimamente associada aos nervos eferentes, há uma complexa rede de fibras aferentes que conduzem sinais sensoriais de quimiorreceptores, mecanorreceptores, termorreceptores, barorreceptores e osmorreceptores de volta aos centros do SNC onde são regulados os reflexos do complexo homeostático (SMITH *et al.*, 1998).

Baseado em considerações anatômicas e fisiológicas, o SNA pode ser dividido em três partes. A divisão simpática inerva mais estruturas do que o sistema parassimpático. No sistema simpático, os corpos celulares pré-ganglionares com origem nas regiões torácica e lombar da espinha dorsal e sinapses com fibras pós-ganglionares, são ligadas por nervos periféricos aos seus órgãos alvo. A divisão parassimpática parte do tronco cerebral e supre o sétimo, nono e décimo nervo craniano. O coração, pulmões e vísceras abdominais são servidos por fibras pré-ganglionares distribuídas pelo nervo vago (SMITH *et al.*, 1998).

Os axônios possuem um grande número de fibras parassimpáticas aferentes conectadas a fibras motoras que realizam o feed-back de um grande número de sinais sensoriais necessários a homeostase. Os axônios pré-ganglionares parassimpáticos tendem a realizar sinapses com seus correspondentes pós-ganglionares em seus tecidos alvos ou próximo deles, ou no caso de fibras pélvicas, no plexo pélvico (SMITH *et al.*, 1998).

Os principais neurotransmissores utilizados em cada sistema diferem entre si. As fibras pré ganglionares simpáticas utilizam a acetilcolina, bem como as parassimpáticas. Apesar dos neurônios pós ganglionares parassimpáticos também utilizarem a acetilcolina, os neurônios pós ganglionares simpáticos têm como principal neurotransmissor a

noradrenalina, que deve atuar em receptores alfa ou beta. As exceções são os nervos simpáticos que suprem as glândulas sudoríparas, utilizando acetilcolina no lugar de noradrenalina.

Em estudos realizados nos últimos anos, descobriu-se que uma grande quantidade de neurotransmissores está envolvida com o SNA (substância P, peptídios vasoativos intestinais, aminas, óxido nitroso). Enquanto suas funções permanecem obscuras, alguns parecem desempenhar um papel modulatório suprimindo ou reforçando as ações dos neurotransmissores clássicos em seus locais de ação. Recentemente foi reconhecido que existem numerosos subtipos de cada uma das diferentes classes de receptores adrenérgicos e colinérgicos, o que aumenta a complexidade do assunto (SMITH *et al.*, 1998).

São dois os modos de controle do organismo pelo SNA: um modo reflexo e um modo comando. O “modo reflexo” envolve o recebimento de informações provenientes de cada órgão ou sistema orgânico e a programação e execução de uma resposta apropriada. Estes reflexos podem ser locais, isto é, situados na própria víscera, ou então centrais, ou seja, envolvendo neurônios e circuitos do SNC. O “modo de comando” envolve a ativação do SNA por regiões corticais e subcorticais, muitas vezes voluntariamente. Algumas vezes o SNA emprega o modo reflexo e o modo comando, simultaneamente (LENT, 2001).

Independente do modo de controle, o SNA utiliza diferentes estratégias para comandar os efetores – células ou órgãos que realizam uma determinada “tarefa” em resposta a uma mensagem química transmitida por via sináptica difusional ou através da circulação sanguínea – que podem ser células secretoras (glandulares) ou células contráteis (musculares ou mioepiteliais) (LENT, 2001).

A maior parte dos órgãos e tecidos é inervada tanto pela divisão simpática como pela divisão parassimpática. A interação entre as duas divisões pode ser de dois tipos: antagonista – a mais comum – ou sinergista. Na estratégia antagonista, a ativação

parassimpática provoca efeito contrário à ativação simpática, logo, quando a atividade de uma aumenta, a outra diminui. Na estratégia sinérgica, por outro lado, ambas as divisões provocam o mesmo efeito.

Entretanto, em alguns casos, a estratégia de controle pode ser considerada exclusiva – no caso de regiões de musculatura lisa que são inervadas exclusivamente pela divisão simpática, que desempenham o controle através do aumento ou diminuição de sua frequência de disparo (LENT, 2001).

O coração está sob controle da estratégia antagonista. Este órgão é inervado por fibras pós-ganglionares simpáticas dos gânglios cervical inferior e torácicos mais altos e também por fibras pós-ganglionares parassimpáticas. A estimulação simpática cardíaca provoca taquicardia e também aumento da força contrátil, enquanto a estimulação parassimpática tem efeito contrário, ou seja, bradicardia. Esta estratégia é empregada na maioria dos órgãos e tecidos, sendo capaz de executar uma regulação fina e precisa das funções orgânicas (LENT, 2001).

Os nervos simpáticos inervam quase todos os vasos, exceto os capilares, os esfíncteres pré-capilares e a maioria das meta-arteríolas. A inervação das pequenas artérias e das arteríolas permite que a estimulação simpática aumente a resistência e desta maneira diminua a intensidade do fluxo sanguíneo pelos tecidos. A inervação dos grandes vasos, particularmente das veias, torna possível à estimulação simpática diminuir o volume destes vasos e, dessa maneira, alterar o volume do sistema circulatório periférico. Isto pode controlar o deslocamento do sangue para o coração, assim, desempenhando um papel fundamental na regulação da função cardiovascular (GUYTON; HALL, 1998).

Além das fibras nervosas simpáticas que suprem os vasos sanguíneos, fibras simpáticas também vão para o coração, sendo que a estimulação simpática aumenta acentuadamente a sua atividade, tanto com relação à frequência cardíaca quanto à sua força

de bombeamento. O sistema nervoso parassimpático é extraordinariamente importante para muitas outras funções do corpo, porém, este desempenha um papel menor na regulação da circulação. O efeito circulatório realmente importante é o controle da frequência cardíaca por meio das fibras parassimpáticas levadas para o coração pelo nervo vago. Os efeitos da estimulação parassimpática sobre a função do coração incluem uma acentuada diminuição da frequência cardíaca e um pequeno decréscimo da contratilidade muscular cardíaca (GUYTON; HALL, 1998).

Das funções importantes do controle nervoso da circulação, sua capacidade de causar aumentos rápidos da pressão arterial, é das mais significativas. Para este objetivo, todas as funções vasoconstritoras e cardio-aceleradoras do sistema nervoso simpático são estimuladas como uma unidade. Ocorre ao mesmo tempo, a inibição recíproca dos sinais inibitórios vagais parassimpáticos para o coração. Dos mecanismos nervosos para o controle da pressão arterial, o mais conhecido é o reflexo barocepor, que é iniciado por receptores de estiramento, chamado de baroceporos ou pressoceptores, que são terminações nervosas ramificadas, localizadas nas paredes das grandes artérias sistêmicas. A excitação dos baroceporos pela pressão aumentada nas artérias faz a PA diminuir por causa da baixa resistência periférica e do menor débito cardíaco. Inversamente, a pressão baixa tem efeitos opostos, fazendo com que a pressão aumente de modo reflexo, de volta ao nível normal (AIDLEY, 1998).

O sistema nervoso autônomo é o principal meio pelo qual a frequência cardíaca é controlada, apesar de que certos fatores locais, como mudanças de temperatura e elasticidade tecidual, possam afetar a frequência cardíaca (BERNE; LEVY, 1998).

3 HISTÓRIA DA MEDICINA DO SONO

3 HISTÓRIA DA MEDICINA DO SONO

O sono era considerado, na mitologia grega, um estado semelhante à morte. O sono era caracterizado, segundo Aristóteles, por uma falta de atenção relativa ao ambiente e à imobilidade física sugerindo que o sono representava o tempo necessário para restabelecer a “força” dispendida pelos sistemas envolvidos na percepção sensorial durante a vigília. Como resultado, o sono era originalmente considerado como um estado de completa inatividade cerebral. Sabe-se, atualmente, que o sono é um processo extremamente ativo que envolve mudanças na atividade elétrica cerebral, na atividade muscular e no controle autonômico (CARNEY *et al.*, 2005).

Os experimentos de d’Ortous de Mairan, ainda no século XVIII, introduziram o conceito de que os ritmos endógenos relacionados ao ciclo claro-escuro existiam nos organismos vivos, independentemente dos estímulos externos. O desenvolvimento de instrumentos eletrofisiológicos necessários para estudar os biopotenciais de pequena amplitude, no início do século XIX, deram início às pesquisas modernas sobre os padrões e mecanismos do sono. Em 1875, Caton gravou a atividade elétrica espontânea de cérebros de coelhos, gatos e macacos. Somente em 1929, Berger gravou a atividade elétrica cerebral em humanos através de córtex exposto de pacientes que tiveram uma parte do crânio removida (BAKER, 1985).

Durante os anos sessenta, muitos investigadores participaram de uma descrição detalhada e quantitativa do sono de humanos e animais, incluindo mudanças relacionadas aos diferentes estágios do desenvolvimento. Talvez o principal avanço tenha sido o conceito da dualidade do sono, ou seja, o sono consistindo de dois estágios completamente diferentes: o sono REM (movimento rápido dos olhos) e o sono N-REM (sem movimentos rápidos dos olhos) (DEMENT, 1998).

De acordo com Baker (1985), o sistema de classificação dos estágios do sono de 1968, proposto por Rechtschaffen e Kales é o mais aceito e utilizado. Uma premissa importante deste sistema de classificação é que o sono REM, o sono N-REM e a vigília são estágios fundamentalmente diferentes, como determinado pela observação e registro das variáveis eletrofisiológicas.

A caracterização dos estágios do sono é feita através do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG) ou atividade elétrica muscular. Os estágios do ciclo sono/vigília são divididos da seguinte maneira: vigília, sono N-REM (estágios 1, 2, 3 e 4) e sono REM. Os estágios 1 e 2 do sono N-REM são denominados sono leve e os estágios 3 e 4 compreendem o sono de ondas lentas ou sono profundo. Durante uma noite ocorrem de três a cinco ciclos de sono com duração de aproximadamente de 90 a 110 minutos, cada um composto por um segmento do sono N-REM seguido de sono REM. Conforme a noite prossegue, a taxa de sono REM em cada ciclo aumenta, sendo que as ondas lentas predominam no primeiro terço e, observa-se um predomínio do sono REM no último terço da noite (CARNEY *et al.*, 2005).

O sono REM apresenta episódios “fásicos” caracterizados por um alto grau de variabilidade autoônoma, incluindo a frequência cardíaca e a pressão sanguínea com elevações e irregularidades e episódios de sono REM “tônico” que apresentam estas variáveis mais constantes, se aproximando dos valores observados durante o sono N-REM (BAKER, 1985).

Os adultos requerem, em média, aproximadamente oito horas de sono diárias, sem considerar diferenças ambientais ou culturais. Um estudo epidemiológico de Chokroverty (2000), verificou que as chances de morte por doença arterial coronária, câncer ou infarto são maiores para adultos que dormem menos do que quatro horas ou mais do que nove horas, quando comparados a aqueles que dormem, em média oito horas.

De acordo com a teoria restaurativa, o sono N-REM é necessário para a restauração do tecido corporal e o sono REM é necessário para restauração do tecido cerebral. A aumentada liberação de hormônios anabólicos (hormônio do crescimento, prolactina, testosterona e hormônio luteinizante) e os níveis diminuídos do hormônio catabólico cortisol durante o sono, bem como uma sensação subjetiva de revigoração após o sono, suportam a teoria restaurativa.

Segundo Dement (1998), a década de 70 pode ser considerada como o período de definição da área da Medicina do Sono. A polissonografia tornou-se um exame de rotina e tornaram-se freqüentes os diagnósticos de apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Em 1975, foi formada a *American Sleep Disorders Association (ASDA)* em substituição a *Association of Sleep Disorders Centers*, com a finalidade de reunir cientistas e clínicos que trabalhavam na área da Medicina do Sono e propor a primeira classificação formal dos distúrbios do sono (DINNER, 1990). Esta fase foi notavelmente caracterizada pelos avanços no diagnóstico e tratamento da SAOS bem como pela identificação da severidade de suas complicações clínicas e, em especial, as cardiovasculares.

A partir da década de 80, a história da Medicina do Sono foi eminentemente marcada pelo melhor conhecimento clínico da SAOS e pelo surgimento dos tratamentos alternativos. A introdução da uvulopalatoplastia nos Estados Unidos da América por Shiuro Fujita em 1981 e, a utilização da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) por via nasal preconizada por Collin Sullivan em 1981, vieram acelerar a expansão e legitimar a Medicina do Sono. Nessa fase, foi notório o envolvimento dos pneumologistas, neurologistas, cirurgiões otorrinolaringologistas e psiquiatras junto à causa do tratamento dos distúrbios do sono (DEMENT, 1998).

Em 1991 foi criada nos Estados Unidos da América a Comissão de Estudo sobre o Impacto da Privação do Sono e de seus Distúrbios. A Medicina do Sono começou a ser estudada em áreas distintas de investigação, como a fisiologia do sono, a privação do sono e os distúrbios do sono, particularmente a SAOS. Nos anos recentes foi observado que a

privação do sono e os distúrbios do sono não diagnosticados, são provavelmente um dos maiores problemas de saúde pública. A associação dos distúrbios do sono como fator causal de doenças cardiovasculares e de piora da qualidade de vida vem expandir possibilidades de pesquisa e de atuação clínica, com a finalidade de se fazer novas descobertas para a prevenção, diagnóstico e tratamento desses distúrbios, melhorando a saúde e qualidade de vida de muitas pessoas (DEMENT, 1998).

4 SONO E VIGÍLIA

4 SONO E VIGÍLIA

O sono é um estado fisiológico caracterizado por flutuações dinâmicas no sistema nervoso central, nos parâmetros metabólicos, ventilatórios e hemodinâmicos. O propósito do sono ainda não foi totalmente elucidado, mesmo sabendo-se que ele é importante para a consolidação da memória e para a cicatrização. Existe um equilíbrio sutil entre os processos circadianos e homeostáticos envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília (FOLDVARY-SCHAEFER; BAE, 2005).

Em 1930, estudos do neurologista Baron Constantin Von Economo levaram-no à hipótese de que a região anterior e a região posterior do hipotálamo exerciam influências opostas sobre o ciclo sono-vigília. Pacientes com lesões no hipotálamo posterior apresentavam sintomas de sonolência excessiva, enquanto pacientes com lesões no hipotálamo anterior apresentavam insônia. Atualmente, sabe-se que estas regiões hipotalâmicas interagem com o núcleo supraquiasmático (NSQ) para promover o sono ou a vigília ao longo de um ciclo de aproximadamente 25 horas (HAYWARD; NORMAN, 2005).

Existem dois mecanismos de controle do sono conhecidos: o mecanismo homeostático e o mecanismo circadiano. O mecanismo homeostático tem um caráter compensatório em caso de privação de sono, determinando que a necessidade de sono contínuo de um indivíduo depende de seu histórico imediato de sono-vigília. O mecanismo circadiano, localizado no hipotálamo, determina que um animal deveria dormir por um período predeterminado de tempo a cada ciclo. O modo como estes dois mecanismos, presentes em várias espécies, interagem para regular o ciclo sono-vigília de um indivíduo ainda não é bem conhecido (HAYWARD; NORMAN, 2005).

As alterações fisiológicas rítmicas conhecidas como ritmos circadianos foram inicialmente observadas em plantas. O isolamento de humanos de toda a noção ambiental de tempo, como em uma caverna, demonstrou que os ritmos circadianos existem, independentes de estímulo ambiental. Normalmente, os ambientes de luz e de escuridão sincronizam ou iniciam ritmos dia-noite, portanto, a existência de ritmos autonômicos independentes do ambiente sugerem que o corpo humano também tem um relógio biológico interno, localizado no NSQ (CHOKROVERTY, 2000).

Os relógios biológicos, também chamados de osciladores endógenos, têm a propriedade de poderem ser sincronizados por fatores cíclicos ambientais e responderem de maneira diferente a estímulos diversos de acordo com sua qualidade, intensidade e do momento, em seu ciclo, em que sejam estimulados. As respostas possíveis podem ser, atraso ou retardo de fase, avanço ou adiantamento de fase ou, ainda, a falta de resposta. Muitas outras variáveis também podem alterar o seu ritmo, da mesma forma que a atividade bioelétrica, varia periodicamente, completando o quadro circadiano.

A periodicidade não persiste depois de diversas lesões do SNC ou do NSQ em mamíferos, nos quais o fenômeno de sono tem origem neural. Tal ritmicidade é o fator mais característico e próprio do sono natural que, em ratos com lesões do NSQ, se restabelece quando se implanta tecido embrionário de células de NSQ. O sono, então, é considerado como um conjunto de alterações fisiológicas, rítmicas, das quais participam diferentes sistemas do organismo regulados pelo SNC (VELLUTI, 1996).

Ao longo dos últimos 40 anos, uma variedade de neurotransmissores ou neuromoduladores foi relacionada à regulação do ciclo sono-vigília. A orexina ou hipocretina, um neurotransmissor produzido por células do hipotálamo lateral, foi a mais recente descoberta de uma substância que promove a vigília. Outros promotores neuroquímicos da vigília são as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina. A serotonina, a galanina, o GABA e a adenosina são neurotransmissores promotores de sono. As variações na produção de qualquer uma destas substâncias ou alterações nos receptores aos quais elas

se ligam exercem uma profunda influência no ciclo sono-vigília (HAYWARD; NORMAN, 2005).

O início do sono N-REM é caracterizado por uma relativa estabilidade autonômica com predominância da inervação vagal e alto ganho dos barorreceptores. Neste estágio, inicia-se a modulação sinusóide da variação da FC devido ao acoplamento da respiração com os centros respiratórios cerebrais. Esta fase é denominada de arritmia sino-respiratória normal. Nota-se um aumento discreto da FC, durante a inspiração, visando uma adaptação do aumento do retorno venoso, que resulta em um incremento da ejeção cardíaca, enquanto que, na expiração, observa-se uma progressiva e lenta recuperação destes valores (VERRIER; HARPER; HOBSON, 2000).

A ventilação pulmonar durante o sono é menos intensa do que na vigília, em parte como consequência da redução das taxas metabólicas, flutuando abaixo e acima dos valores metabólicos indicados pela PaCO_2 (TRINDER *et al.*, 2000).

A diminuição generalizada dos valores da frequência cardíaca e da pressão arterial no início do sono e durante o sono N-REM, que ocupam 80% do tempo total de sono, induzem à suposição de que o sono é um período de uma relativa redução da atividade autonômica. O sono N-REM é caracterizado por uma marcante estabilidade da regulação autonômica com grande intensidade de modulação neural parassimpática e arritmia proeminente da frequência respiratória. O alto ganho dos barorreceptores contribui para a estabilidade da pressão arterial e para a homeostase cardiovascular (VERRIER, MITTLEMAN, 2000). De acordo com Chokroverty (2000), a atividade nervosa simpática apresenta-se diminuída durante o sono N-REM e os estímulos cardiovasculares estão reduzidos em mais da metade, quando comparados com a vigília.

A estabilidade autonômica do sono N-REM, associada à hipotensão, a bradicardia, a redução da ejeção cardíaca e da resistência vascular periférica gera uma resposta neuro-hormonal benéfica, proporcionando uma oportunidade de recuperação metabólica ao coração. O sono N-REM é geralmente associado a reduções na FC e pressão arterial (PA) em comparação ao estado de vigília (TRINDER *et al.*, 2000).

O sono REM é caracterizado por uma profunda ativação muscular pelos nervos simpáticos, em termos de frequência e amplitude. A atividade neural simpática é concentrada em períodos curtos e irregulares que podem ser acompanhadas por intensos movimentos oculares (VERRIER; MITTLEMAN, 2000).

No início do sono REM, observa-se um aumento de atividade na formação reticular do tronco cerebral, que resulta em uma alteração da química modulatória do cérebro. Apesar do sono REM servir às funções neuroquímicas do cérebro e às adaptações comportamentais, ele pode interromper a homeostase cardiorrespiratória. O aumento da excitabilidade cerebral durante o sono REM resulta em um maior estímulo da atividade nervosa simpática cardíaca para os vasos musculares esqueléticos e coronarianos, acompanhados de contrações musculares rápidas e de uma diminuição no fluxo sanguíneo dos vasos renais e esplênicos (KRACHMAN; CRINER, 1998; VERRIER; HARPER; HOBSON, 2000).

O SNC em atividade modula o ganho de estímulos barorreceptores. A frequência cardíaca (FC) se torna altamente variável, com acentuados episódios de taquicardia e bradicardia. Tal instabilidade autonômica observada na periferia ocorre devido a picos de descarga dos neurônios colinérgicos da ponte e pela intensa liberação central de acetilcolina. O tônus do nervo vago eferente cardíaco geralmente está suprimido durante o sono REM. O padrão respiratório fica altamente irregular, podendo causar redução da oferta de oxigênio, especialmente em pacientes com doenças pulmonares e ou cardíacas. Os músculos acessórios e das vias aéreas superiores têm seus estímulos inibidos, porém, a estimulação para o diafragma permanece preservada. Essas alterações, advindas de

oscilações na atividade do sistema nervoso autônomo são toleradas por pessoas sem comprometimento cardiorrespiratório. Ao contrário, nas pessoas que apresentam cardiopatias, essas alterações representam um alto índice de risco (VERRIER; HARPER; HOBSON, 2000).

O sono REM tônico é associado a reduções, enquanto que o sono REM fásico produz elevações características de FC e PA (HORNER, 2000). O autor cita estudos realizados com gatos em que o sono REM tônico está associado a um aumento da condutância periférica total em relação aos outros estados, uma mudança indicativa de uma vasodilatação em “rede”. Esta vasodilatação em rede é indicada como sendo responsável pelo decréscimo da PA.

Em seres humanos, a atividade vasomotora muscular nervosa simpática (MNSA) diminui durante o sono N-REM e aumenta durante o sono REM. A atividade vasodilatadora cutânea não se altera durante a vigília e no sono N-REM, mas aumenta-se durante o sono REM. Pacientes com apnéia do sono apresentam um alto nível de MNSA durante a vigília, que aumenta ainda mais durante o sono. Nestes casos, tal aumento reflete um aumento em toda a modulação simpática vasomotora (FRANZINI, 2000).

5 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O SONO

5 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O SONO

Na última década tem aumentado o interesse na modulação do sistema cardiovascular através de alterações no SNA associadas aos diferentes estágios do sono. Alguns distúrbios do sono modulam a função cardiovascular enquanto disfunções cardíacas modulam o sono e a respiração. Entretanto, os mecanismos dessas interações ainda não foram totalmente compreendidos e os benefícios a longo prazo de intervenções terapêuticas requerem investigações futuras (GILLIS, 1993).

Existem muitas razões para o crescimento do interesse dos efeitos do sono no sistema cardiovascular. Devido ao fato de que um terço da vida humana é dedicado ao sono, uma descrição das alterações cardiovasculares que o acompanham seria necessária para que haja uma definição detalhada do perfil hemodinâmico do sono na vida diária. Um maior entendimento sobre os efeitos cardíacos e vasculares do sono deve esclarecer o motivo pelo qual alguns eventos cardiovasculares ocorrem menos frequentemente, e outros mais durante o sono quando comparados à vigília (MANCIA, 1993).

Durante os diferentes estágios do sono ocorrem alterações hemodinâmicas e na atividade simpática, mesmo em indivíduos saudáveis (SOMERS et al., 1993). Dependendo do estágio do sono são observados diferentes padrões hemodinâmicos e de resposta autonômica. Durante o sono N-REM ocorre uma queda na FC, na pressão sanguínea sistólica e no débito cardíaco de mais de 15%. Essas mudanças, que são mais notáveis no estágio IV, ocorrem provavelmente como resultado de mudanças na atividade autonômica.

Os dados a respeito da função autonômica durante o sono em humanos são limitados, mas a dinâmica simpática analisada por microneurografia tem sido correlacionada às mudanças na PA observadas em humanos durante o sono e a simpatectomia cirúrgica parece atenuar a queda da PA associada ao sono N-REM. A atividade parassimpática com tendência a aumentar durante o sono N-REM está

intimamente associada à diminuição da FC e a acentuação de qualquer arritmia sinusal. Comumente este aumento do tônus vagal pode induzir parada cardíaca de primeiro grau ou mesmo dissociação átrio-ventricular (SMITH *et al.*, 1998).

O sono REM é caracterizado por atonia muscular generalizada interrompida por contrações musculares, respiração irregular e seções repentinas de movimentos rápidos dos olhos. As mudanças hemodinâmicas incluem elevações da FC e PA. Tais mudanças, acompanhadas de uma elevação da atividade muscular simpática tendem a coincidir com os movimentos oculares fásicos do sono REM e se tornam menos pronunciadas de acordo com o aumento da duração do sono REM. Não está claro se isto é devido ao retraimento simpático no sistema cardiovascular e dissociação muscular esquelética ou aos reflexos barorreceptores desencadeando tal resposta com o aumento da atividade parassimpática. De qualquer forma, o sono REM é um período de instabilidade da atividade simpática e hemodinâmica (SMITH *et al.*, 1998).

Em um estudo conduzido por Somers *et al.* (1993), uma análise qualitativa revelou um declínio na FC e na atividade nervosa simpática durante o sono N-REM, especialmente durante o estágio 4, em comparação com os valores obtidos durante a vigília. Também foi possível verificar uma diminuição no nível e na variabilidade da PA. Durante o sono REM, entretanto, houve uma elevação significativa tanto na frequência quanto na amplitude das manifestações simpáticas repentinas, associadas a elevações intermitentes na PA.

O aumento da atividade simpática durante o sono REM foi mais significativo durante os períodos de movimento rápido dos olhos. Enquanto o sono N-REM segue aprofundando seus estágios (estágios 2 a 4), a atividade do SNS diminuiu gradualmente, assim como a PA e sua variabilidade. Estímulos de despertares foram acompanhados por aumentos da atividade do SNS e PA. Em contraste às alterações que ocorrem durante o sono N-REM, a FC, a PA e sua variabilidade aumentaram durante o sono REM, acompanhados de um considerável aumento tanto da amplitude quanto da frequência da atividade simpática.

Em suma, os valores de FC e PA foram significativamente mais baixos durante todos os estágios do sono N-REM do que durante a vigília e a atividade simpática foi significativamente menor durante os estágios 3 e 4. Durante o sono REM, a atividade simpática aumentou significativamente, mas os valores para PA e FC apresentaram-se similares àqueles registrados durante a vigília.

6 DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

6 DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A quantidade de distúrbios e problemas relacionados ao sono é extremamente ampla. Estes variam de apenas problemático, como um dia ou dois de ameno desconforto após uma longa viagem de avião, devido à diferença de fuso horário, ou problemas catastróficos, como a morte súbita durante o sono, ou uma tragédia de trânsito relacionada ao fato de adormecer atrás do volante. As disfunções podem ser primárias, aparentemente envolvendo mecanismos neurais do sono e despertar ou secundárias relacionadas a outras doenças médicas, psiquiátricas ou neurológicas (DEMENT, 1990).

6.1 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DOS DISTÚRBIOS DO SONO (2005)

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono – 2º Edição baseada em evidências clínicas e científicas foi proposta pela Academia Americana de Medicina do Sono em associação com membros das Sociedades de Medicina do Sono dos Estados Unidos e de vários outros países em 2005. Esta classificação nesta, adultos e crianças e são reconhecidos 94 diferentes distúrbios do sono, os quais estão divididos em 8 categorias: insônias; distúrbios respiratórios relacionados ao sono; hiperssonias de origem central não devido a distúrbios do ritmo circadiano do sono, distúrbios respiratórios do sono ou outra causa de distúrbio noturno do sono; distúrbios do ritmo circadiano do sono; parassonias; distúrbios do movimento relacionados ao sono; sintomas isolados, variantes aparentemente normais e publicações inconclusivas; e outros distúrbios do sono (INTERNACIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS, 2005).

6.1.1 DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS RELACIONADOS AO SONO

Disfunções respiratórias que ocorrem durante o sono:

- Síndrome da apnéia central do sono - consiste na ausência ou diminuição do esforço respiratório de forma cíclica ou intermitente devido disfunção cardíaca ou do sistema nervoso central;
- Síndrome da apnéia obstrutiva do sono – por obstrução na via aérea, ocorre esforço respiratório com ventilação inadequada;
- Síndrome da hipoventilação/hipoxemia relacionada ao sono – pode ocorrer um distúrbio ou uma combinação destes, ocorrendo diminuição da ventilação alveolar levando a dessaturação da oxihemoglobina e elevação da pressão arterial de dióxido de carbono acima de 45 mmHg (hipercapnia);
- Hipoventilação/hipoxemia relacionada ao sono devido condições médicas - a hipoxemia e hipercapnia ocorrem devido a patologias pulmonares, neuromusculares, vasculares ou da parede torácica e obstrução das vias aéreas inferiores;
- Outros distúrbios respiratórios relacionados ao sono - condições que causam distúrbios respiratórios do sono e não podem ser classificadas em outra categoria, aguardando novas avaliações para, então, determinar a específica anormalidade respiratória.

6.1.1.1 APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

Os principais distúrbios do sono que acometem pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, são a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) e a Apnéia Central do Sono (ACS) com respiração de Cheyne-Stokes (RCS) (ANDREAS, 1999).

A SAOS é caracterizada por episódios de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono. Esta se manifesta como uma redução (hipopnéia) ou completa interrupção do fluxo aéreo (apnéia) apesar da existência de esforços respiratórios. A falta de adequada ventilação alveolar, usualmente resulta em dessaturação de oxigênio e, em casos de eventos prolongados, um gradual aumento na pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2). Os eventos com frequência vão produzir despertares no sono dos pacientes (CONSENSO BRASILEIRO EM RONCO E APNÉIA DO SONO, 2001; THE REPORT OF AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE, 1999).

A SAOS é também caracterizada pelos recorrentes colapsos das vias aéreas superiores, com esforço respiratório durante o sono, de duração maior que dez segundos, causando repetitivas pressões intra-torácicas negativas, despertares e dessaturações de O_2 . Isto aumenta a ativação simpática e eleva a pressão sanguínea sistêmica. Em contraste, a apnéia central está associada a nenhum esforço respiratório por no mínimo 10 segundos (ANDREAS, 1999). Existe também, a apnéia mista do sono que consiste de um componente central seguido por um componente obstrutivo (NISHIME *et al.*, 2000).

Javaheri (1996), mostrou que os distúrbios respiratórios do sono (DRS) e a patologia cardiovascular podem afetar amplamente um ao outro em duas diferentes maneiras: a SAOS pode resultar em uma variedade de complicações, tais como hipertensão sistêmica e pulmonar. Entretanto, a doença cardíaca primária, especificamente, a

insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pode secundariamente resultar em respiração periódica.

Segundo Andreas (1993), a SAOS está fortemente relacionada ao elevado peso corporal e é comum na população geral. Em estudos epidemiológicos, foi encontrada uma associação entre a hipertensão sistêmica e a apnéia obstrutiva do sono independente da obesidade. Gillis (1993), analisou uma série de estudos e observou que o sono pode não exercer uma influência benigna sobre o sistema cardiovascular sob certas condições patofisiológicas. Foi observado que alguns distúrbios do sono modulam a função cardiovascular e, a disfunção cardíaca modula o sono e a respiração.

Uma revisão feita por Naughton e Bradley (1998), indica que a SAOS tem efeitos patofisiológicos que sobrecarregam o ventrículo esquerdo, incluindo aumentos na pós-carga, hipóxia e ativação do SNS. Segundo os autores, os efeitos cumulativos de centenas de apnéias obstrutivas ocorrendo a cada noite, por um período de meses a anos, poderia contribuir ao desenvolvimento ou agravamento da insuficiência cardíaca (IC) do ventrículo esquerdo.

Em seres humanos, o início do sono N-REM está associado a reduções nas taxas metabólicas, na atividade do SNS, na FC e na PA. O efeito em rede reduz a carga de trabalho do coração diminuindo assim a sua demanda de oxigênio. Devido aos estágios do sono N-REM ocuparem aproximadamente 80% do tempo de sono total (TST), o seu efeito sobre o sistema cardiovascular predomina, de modo que o efeito global do sono é descansar o coração. Infelizmente, um dos principais efeitos patofisiológicos da SAOS é interromper o estado de tranquilidade cardiovascular, visto que as apnéias fragmentam o sono e aumentam a carga sobre o miocárdio, através de diversos mecanismos (NAUGHTON; BRADLEY, 1998).

Nos últimos anos, o interesse no estudo da SAOS tem se voltado para a sua identificação como fator de risco independente para o surgimento de outras doenças. A doença tem sido mais estudada e correlacionada com a hipertensão arterial, sendo que já há dados suficientes para considerar a SAOS como um fator causal para o aparecimento da hipertensão arterial sistêmica. Outras doenças como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, doenças cerebrovasculares, acidentes automobilísticos e outras têm sido associadas à SAOS, porém, sem o mesmo nível de evidência que os estudos com hipertensão arterial sistêmica (DRAGER *et al.*, 2002).

Segundo Drager *et al.* (2002), parte dos indivíduos com SAOS permanecem hipertensos durante o dia, talvez como consequência das alterações persistentes que se mantêm no período de vigília. Estudos demonstram que a adaptação a hipoxemia pode alterar os quimioceptores carotídeos e a sensibilidade central a hipóxia, além de predispor a uma maior quimiossensibilidade periférica, resultando em hipertensão persistente. O ritmo circadiano da atividade autonômica destes pacientes apresenta-se com um nível de atividade simpática aumentado, tanto no período noturno quanto no diurno, associado com supressão da atividade parassimpática no período na manhã, o que pode estar associado ao maior número de eventos cardiovasculares nesse horário.

Um estudo de prospectivo, observacional, de grande importância pelo seu valor sócio-econômico, acompanhou 344 pacientes por cinco anos em Manitoba no Canadá, realizado por Bahammam *et al.* (1999), concluindo que o diagnóstico e a recomendação de tratamento em pacientes com síndrome de apnéia do sono, apresentaram uma significativa redução nos atendimentos médicos e hospitalizações, representando uma grande economia para o sistema de saúde, reduzindo os custos.

6.1.1.2 APNÉIA CENTRAL PRIMÁRIA DO SONO

Um outro tipo de anormalidade respiratória consiste daqueles eventos apnéicos que não estão associados com esforços respiratórios, indicando impulso respiratório central reduzido, referidos como apnéia central do sono (ANDREAS, 1999).

A apnéia central do sono (ACS) é uma condição relativamente rara, mais comum em pacientes com IC. Num estudo prospectivo conduzido por Javaheri (1999) envolvendo 81 pacientes ambulatoriais estáveis, foi constatado que 40% destes pacientes tinham ACS. Os resultados do estudo demonstraram ainda que os pacientes com IC que tinham ACS apresentavam uma sensibilidade ao dióxido de carbono significativamente maior do que aqueles pacientes com IC que não tinham ACS. Foi encontrada também uma correlação positiva entre a sensibilidade ao dióxido de carbono e o número de episódios de apnéia e hipopnéia por hora durante o sono.

É sabido que uma sensibilidade aumentada do sistema respiratório ao dióxido de carbono ou hipóxia pode desestabilizar a respiração durante o sono. As contribuições relativas dos quimioceptores arteriais periféricos (os corpos carotídeos) e os quimioceptores centrais (na medula do tronco cerebral) para a sensibilidade aumentada e a conseqüente respiração periódica e ACS permanecem incertas, apesar de acreditar-se que os quimioceptores centrais têm um papel importante na sensibilidade do dióxido de carbono (JAVAHERI, 1999).

Eventos de apnéia central durante o sono em pacientes com ICC são acompanhadas por reduções na PCO_2 abaixo do limiar apneico, que podem ser abolidas com inalação de CO_2 . Além disso, pacientes com ACS apresentam PCO_2 menor durante o sono do que aqueles com SAOS ou que não têm apnéia (TKAKOVA et al., 2000).

Em alguns pacientes com ICC, tanto a SAOS quanto a ACS podem ocorrer durante a mesma noite e parecem representar extremos de uma respiração periódica contínua. Os estudos de Tkakova et al. (2000) indicam que alternâncias entre a SAOS e a ACS durante a

noite estão relacionadas a reduções da PCO_2 causadas por aumentos no número de ventilações por minuto. É importante lembrar que a relação próxima entre as reduções noturnas da PCO_2 e as elevações no atraso circulatório sugere que as alternâncias noturnas no tipo de apnéia estão ligadas à deterioração da função cardíaca.

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono – 2ª Edição, para o diagnóstico da ACS, estabeleceu-se que os indivíduos devem satisfazer os seguintes critérios: A, B e C.

- A. Pelo menos uma das seguintes condições:
 - sonolência excessiva diurna;
 - freqüentes despertares ou micro-despertares durante o sono ou insônia;
 - despertar com respiração curta.

- B. Registros polissonográficos, com pelo menos cinco apnéias centrais por hora de sono.

- C. Não ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, médico ou neurológico e uso de medicação.

6.1.1.3 PADRÃO RESPIRATÓRIO DE CHEYNE-STOKES

As apnéias centrais podem ocorrer em indivíduos saudáveis sendo caracterizada como respiração de Cheyne-Stokes, que são comumente observadas em pacientes com ICC. A RCS é caracterizada por uma flutuação cíclica na respiração com períodos de apnéias e/ou hipopnéias centrais seguidos por períodos de hiperventilação e hipoventilação caracterizando um padrão crescente e decrescente. Esta síndrome ocorre em pacientes com disfunção cardíaca, usualmente com ICC severa, disfunção neurológica ou insuficiência renal (THE REPORT OF AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE, 2005).

A RCS é uma forma de respiração periódica que ocorre durante o sono e também pode apresentar-se quando acordados em pacientes portadores de ICC. Esta modalidade de respiração é reconhecida como causadora de fragmentações do sono e como preditora de um pior prognóstico em pacientes com disfunção ventricular direita (HANLY; ZUBERI-KHOKHAR; GRAY, 1993).

Segundo Andreas (1999), em 1818, John Cheyne e, em 1854, William Stokes foram os primeiros a descreverem um padrão de respiração periódica com apnéia central, isto é, com ausência de esforço respiratório, agora conhecido como RCS. Devido à propagação da polissonografia na última década, observou-se que a RCS, com repetitivas dessaturações de O₂, ocorriam durante o sono em muitos pacientes.

Apesar de cerca de 150 anos da descrição da RCS em pacientes com IC, ela permanece como um enigma fisiológico e médico, devido ao não esclarecimento preciso dos mecanismos que a iniciam e que perpetuam a oscilação do padrão respiratório ou quais mecanismos finalizam a sua oscilação (KRYGER, 1990).

A patogênese da RCS tem sido investigada exaustivamente até os dias atuais e está relacionada à manifestação de uma instabilidade do controle respiratório durante o sono (HANLY; ZUBERI-KHOKHAR; GRAY; 1993). Faber (1991) defende a origem multifatorial para o surgimento da RCS. O autor reconhece a teoria da origem circulatória e outra de origem neurológica. A teoria de origem neurológica fundamenta-se em um processo patológico nos centros superiores do controle respiratório, no nível da substância reticular do tronco cerebral, liberando um ritmo oscilatório da respiração, resultado de uma perda da influência cortical inibitória que produzirá um aumento da sensibilidade ao dióxido de carbono (CO₂), predispondo o controle respiratório a uma instabilidade.

A teoria de origem circulatória foi sugerida pela primeira vez por Prembey em 1908. Klein, em 1930, fez as primeiras medidas de tempo circulatório entre o pulmão e o cérebro, porém alguns anos à frente, em 1956, Guyton apresentou um modelo experimental com cães onde alongava o tempo circulatório entre o pulmão e o corpo carotídeo: "... uma lentificação circulatória entre pulmões e o corpo carotídeo retarda a detecção pelos quimioceptores das mudanças na PaO_2 e PaCO_2 , induzindo alterações na ventilação, exagerando a resposta ventilatória e perpetuando a respiração periódica..." (FABER, 1991).

O retardo do tempo circulatório em pacientes com ICC ocorre entre a troca gasosa que acontece na membrana alvéolo-capilar dos pulmões e os quimioceptores periféricos, denominados corpos carotídeos. Isto resulta em uma atrasada informação da resposta dos quimioceptores periféricos para a medula. Desta forma, ocorre uma instabilidade no equilíbrio gasoso que vai originar a respiração periódica (QUARANTA; DÁLONZO; KRACHMAN, 1997).

Segundo Bradley e Floras (2000), o retardo de tempo circulatório não exerce um papel importante na causa da apnéia central em pacientes com ICC, mas influencia o padrão ventilatório e prolonga a sua duração. Durante o sono, pacientes com ICC associada a RCS apresentam normalmente consideráveis oscilações na PA, FC e atividade simpática nervosa em resposta às variações na ventilação. Tais oscilações também sofrem a influência da hipóxia e dos microdespertares do sono.

Estes são dados que sugerem fortemente o poder da RCS em disparar uma ativação simpática em pacientes com ICC e, por conseguinte, o aumento da ativação nervosa simpática nesses pacientes não é simplesmente uma resposta compensatória ao baixo débito cardíaco, mas está diretamente relacionada à desordem da apnéia do sono. Isto representa uma excessiva e patológica excitação simpática. Portanto, pacientes com RCS associada a ICC mantêm uma alta atividade simpática nervosa durante o dia quando comparados a pacientes portadores de IC, porém, sem RCS.

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono – 2ª Edição, para o diagnóstico do PRCS, estabeleceu-se que os indivíduos devem satisfazer os seguintes critérios: A, B e C.

- A. Registros polissonográficos, com pelo menos dez apnéias centrais e hipopnéias por hora de sono, onde a hipopnéia tem um padrão crescendo e decrescendo de volume corrente acompanhada por freqüentes micro-despertares e alteração da estrutura do sono.

Nota: sonolência excessiva diurna; freqüentes despertares ou micro-despertares durante o sono ou insônia; despertar com respiração curta, podem estar presentes, mas não são obrigatórios para o diagnóstico.

- B. Os distúrbios respiratórios acontecem em associação com sérias doenças como, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico ou insuficiência renal
- C. Não ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, médico ou neurológico e uso de medicação.

**7 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E OS DISTÚRBIOS
RESPIRATÓRIOS DO SONO**

7 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A SAOS é uma desordem comum que é parte de um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono sendo definida em parte por critérios ventilatórios incluindo um índice de apnéia ou hipopnéia (IAH) maior que 5 eventos/hora. Fisiologicamente, tem sido associada a alterações da função autonômica incluindo excitação simpática e níveis elevados de catecolaminas na urina em 24 horas de monitoração. Especula-se que anormalidades autonômicas contribuem para a associação de apnéias severas e moderadas a hipertensão e morbidade cardiovascular significativa (WOODSON *et al.*, 2004).

A SAOS é caracterizada por anormalidades respiratórias noturnas, hipertensão arterial e um número elevado de eventos cardiovasculares, associando-se também a obesidade. A atividade simpática se encontra aumentada durante os episódios apnéicos noturnos, os quais mediam as complicações vasculares da apnéia do sono. As anormalidades na variabilidade cardiovascular implicam no desenvolvimento subsequente de patologia cardíaca tardia em pacientes com SAOS (SALO *et al.*, 2000).

Durante o evento apneico ocorre uma diminuição da FC com aumento da atividade vagal, efeito que pode ser bloqueado pela atropina. Tanto a hipóxia quanto os despertares centrais provavelmente contribuem para a patogênese da resposta pós-apnéica hipertensiva, na qual se acredita que o SNS desempenha um papel central. Assim, a SAOS deve iniciar o limiar de adaptação cardiovascular através de superestimulação crônica autonômica. O SNA tem sido relacionado à etiologia da hipertensão sistêmica associada à SAOS, sendo a consequência da instabilidade cardiovascular recorrente durante a apnéia (SALO *et al.*, 2000).

Nos últimos anos tem sido enfatizado que as alterações na atividade respiratória decorrentes da SAOS estão associadas a oscilações marcantes da saturação de oxigênio arterial que podem expor os pacientes a hipóxia prolongada. Como consequência, a eficácia da respiração se torna carga aditiva e independente para a disfunção ventricular, na distribuição de oxigênio para os tecidos corporais. A hipóxia gerada, também pode elevar a ativação do SNS e estimular a liberação de catecolaminas levando a um dano ventricular subsequente (MORTARA *et al.*, 1996).

As respostas autonômicas e hemodinâmicas do organismo à SAOS são complexas e incluem os efeitos da apnéia, hipóxia, hipercapnia, manobra de Mueller (inspiração contra glote fechada) e os despertares. A hipóxia e a hipercapnia agem sinergicamente para aumentar a atividade simpática. Este aumento é especialmente notado durante a apnéia, quando a influência simpato-inibitória dos aferentes pulmonares é eliminada. O sono, em contraste, está associado a um declínio tanto na pressão sanguínea quanto na atividade simpática durante o sono N-REM. Assim, os aumentos na excitação simpática quimiorreflexo-mediada e na PA durante os episódios apnéicos devem ser antagônicas a simpato-inibição e à PA, mecanismos inibitórios que governam o sono N-REM (SOMERS *et al.*, 1995).

Um estudo conduzido por Somers *et al.* (1995) verificou que as descargas do nervo simpático em pacientes com apnéia do sono são muito elevadas, mesmo quando acordados. O perfil do nervo simpático e da PA durante o sono é dominado por respostas a episódios de apnéia obstrutiva que ocorrem continuamente durante o sono. O padrão organizado de mudanças relacionadas aos estágios do sono no que se refere à atividade simpática e PA durante o sono em humanos normais é rompido. Independentemente do estágio do sono e do aumento da PA, há um aumento da atividade simpática durante o sono em pacientes com apnéia do sono, mesmo que tais pacientes já apresentem níveis muito altos de atividade nervosa quando acordados.

Segundo os autores, os episódios apnéicos resultam em elevações progressivas da atividade nervosa simpática, sendo que tais aumentos são mais notáveis durante a fase final da apnéia. Com o fim da apnéia e o restabelecimento da respiração, ocorre uma parada abrupta da atividade simpática e aumentos da PA. Em contraste com o sono de humanos normais, onde a PA e a atividade simpática diminuem significativamente durante o sono N-REM, tanto a atividade simpática quanto a PA atingem níveis muito altos durante o sono em pacientes com apnéia. A atenuação da apnéia obstrutiva pelo tratamento com pressão positiva das vias respiratórias limita a dessaturação de oxigênio e atenua tanto a atividade simpática quanto o aumento da PA durante o sono.

As desordens respiratórias rítmicas noturnas têm sido frequentemente observadas em pacientes com ICC grave. Tanto a respiração periódica (RP) quanto a RCS podem ocorrer durante o período noturno, rompendo a estrutura do sono associada às queixas de insônia e dispnéia. Entretanto, há evidências de que tais desordens respiratórias do sono são um epi-fenômeno que também podem estar presentes na vigília.

Um estudo realizado por Mortara *et al.* (1996), revelou que pacientes com ICC frequentemente apresentam alterações respiratórias relacionadas ao sono que podem diminuir a saturação de oxigênio arterial e contribuir potencialmente para a piora da patologia. Os resultados deste estudo mostraram que a respiração alterada é um evento frequente (mais de 60%) mesmo durante a vigília no período diurno.

8 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

8 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002), a insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias, representando um importante problema de saúde pública, considerando-se a crescente prevalência, a morbidade, a mortalidade e os altos índices de custos com hospitalizações associados. Além disso, o custo sócio-econômico da síndrome é elevado e envolve grande dispêndio com medicamentos, internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e, em algumas ocasiões, o transplante cardíaco.

A IC é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade e encontra-se em franco crescimento. Sua incidência e prevalência têm crescido devido ao aumento do número de sobreviventes das doenças cardíacas coronárias e devido à expansão da idade média da população (JAVAHERI, 2000).

Um a dois por cento da população sofre de IC, com uma incidência anual de aproximadamente quinhentas mil pessoas. De acordo com os dados do *National Heart, Lung and Blood Institute*, nos Estados Unidos da América, a IC tem sido a primeira doença listada por diagnóstico, gerando 875.000 hospitalizações e liderando as estatísticas em relação ao número de pacientes com mais de 64 anos de idade internados em hospitais. Economicamente, ela tem o maior impacto, com custos anuais estimados em, aproximadamente, 9 bilhões de dólares, dentre os quais 6,4 bilhões são gastos em cuidados hospitalares (JAVAHERI, 2000).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002), no Brasil não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de IC, porém, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC. De acordo com dados obtidos do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, foram realizadas no ano de 2000, cerca de 398 mil internações por IC, com ocorrência de 26 mil óbitos.

Cerca de um terço dos internados no SUS com doenças cardíacas são portadores de IC. Além disso, entre os pacientes acima de 60 anos, a IC é a principal causa de internação.

Javaheri (2000) relata que a taxa de mortalidade anual para pacientes com IC e disfunção sistólica está entre 5% para pacientes assintomáticos (*New York Heart Association* - NYHA classe I), 10 a 20% para leve à moderada insuficiência (NYHA classe II e III), e 40% para pacientes com severa insuficiência cardíaca (NYHA classe IV).

Colucci e Braunwald (1999), definem a IC como o estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de bombear o sangue numa frequência proporcional às necessidades dos tecidos metabolizantes, ou pode fazê-lo apenas através de uma elevada pressão de enchimento. Muitas vezes, é causada por uma deficiência na contração miocárdica, ou seja, pela insuficiência miocárdica.

De modo geral, a causa consiste na redução da contratilidade do miocárdio, decorrente da diminuição do fluxo sanguíneo coronário. A insuficiência no bombeamento também pode ser provocada por lesões das válvulas cardíacas, por pressão externa em torno do coração, pela presença de deficiência de vitamina B, por patologias primárias do músculo cardíaco ou por qualquer outra anormalidade capaz de transformar o coração numa bomba hipo efetiva (GUYTON; HALL, 1996).

Quando o coração sofre subitamente uma lesão grave, como a que ocorre no infarto do miocárdio, sua capacidade de bombeamento é imediatamente reduzida. Em consequência, ocorrem dois efeitos essenciais: redução do débito cardíaco e acúmulo de sangue nas veias, resultando em elevação da pressão venosa sistêmica. Quando o débito cardíaco cai para um nível precariamente baixo, muitos dos reflexos circulatórios são imediatamente ativados.

O mais conhecido é o reflexo baroceptor, que é ativado pela redução da pressão arterial. É provável que o reflexo quimioceptor à resposta isquêmica do sistema nervoso central e até mesmo reflexos que se originam no próprio coração lesado também contribuam para a resposta nervosa. Entretanto, quaisquer que sejam esses reflexos, o sistema simpático é fortemente estimulado dentro de poucos segundos, enquanto o parassimpático é, ao mesmo tempo, inibido (GUYTON; HALL, 1996).

O coração depende de mecanismos adaptativos para que haja a manutenção da sua função como bomba quando existe um distúrbio primário na contratilidade do miocárdio e ou uma carga hemodinâmica excessiva colocada sobre o ventrículo.

Os mecanismos adaptativos mais importantes são o de Frank-Starling, no qual um aumento na pré-carga ajuda a manter o desempenho cardíaco, ou seja, quanto mais o músculo cardíaco for distendido durante a fase de enchimento, maior será a força de contração e, conseqüentemente, maior será a quantidade de sangue bombeada para a aorta, pois pode haver uma elevação do débito cardíaco por cerca de duas vezes após compensação simpática. Outro importante mecanismo é a hipertrofia miocárdica com ou sem dilatação da câmara cardíaca, na qual a massa de tecido contrátil é aumentada e, a ativação de sistemas neuro-hormonais, especialmente a liberação do neurotransmissor norepinefrina pelos nervos cardíacos adrenérgicos, que aumenta a contratilidade do miocárdio e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e outros ajustes neuro-hormonais que atuam na manutenção da perfusão e da pressão arterial de órgãos vitais (COLUCCI, BRAUNWALD, 1999; GUYTON, HALL, 1996).

O aumento da massa miocárdica tende a acentuar a capacidade de bombeamento cardíaco. Por outro lado, a depressão do inotropismo miocárdico compromete a ação bombadora, uma vez que a capacidade contrátil intrínseca é progressivamente comprometida. Enquanto prevalece o efeito benéfico da exuberância muscular, a função hemodinâmica é preservada. O estado congestivo é instalado quando a depressão

progressiva do estado contrátil atinge intensidade incompatível com a manutenção do desempenho cardíaco normal.

As repercussões hemodinâmicas, características da IC são bem conhecidas. Na forma mais comum de exteriorização da síndrome, as disfunções sistólica e diastólica coexistem e suas manifestações se somam. A elevação da pressão diastólica ventricular e a conseqüente congestão venosa pulmonar e ou sistêmica associam-se à ejeção ventricular deficiente. O desempenho cardíaco em repouso, nem sempre está comprometido, entretanto, é característica da IC a incapacidade do coração em responder normalmente às sobrecargas impostas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1999).

Conforme observado por Quaranta, D'Alonzo e Krachman (1997), a capacidade residual funcional em pacientes com ICC é reduzida, devido à congestão vascular pulmonar, e assim, o volume de gás é diminuído. Como resultado, os estoques corporais totais de CO_2 e O_2 estão ambos diminuídos e, o sistema respiratório se torna muito mais instável, exagerando as mudanças na PaO_2 e na PaCO_2 durante as alterações transitórias na ventilação. O retardo do tempo circulatório nestes pacientes pode ocorrer entre a troca de gases nas membranas dos capilares alveolares dos pulmões e os quimioceptores periféricos, denominados corpos carotídeos. Isto resulta em um retorno de informação atrasado dos quimioceptores periféricos à medula, causando uma instabilidade na homeostase gasosa, que leva a respiração periódica.

A redução da PaCO_2 dispara a apnéia central e a sua duração é proporcional à precedente hiperventilação e conseqüente queda na PaCO_2 . O tempo do ponto mais baixo da PaCO_2 , que ocorre no ponto mais alto da ventilação, até o início da próxima apnéia, coincide com o mesmo tempo do retardo circulatório do pulmão para os corpos carotídeos (LORENZI FILHO *et al.*, 1999b). Estes dados confirmam que as apnéias centrais são disparadas pela redução da PaCO_2 e detectadas pelos quimioceptores periféricos denominados corpos carotídeos.

Um outro estudo feito por Hall *et al.* (1996), com resultados similares, indica que o atraso circulatório é um importante determinante da duração da hiperpnéia e, a duração do ciclo é inversamente proporcional ao volume circulante e débito cardíaco.

Segundo Naughton *et al.* (1993), entre os pacientes com ICC, com os mesmos valores de fração de ejeção ventricular esquerda, aqueles com respiração periódica apresentaram menores valores na PaCO₂ quando acordados e nos valores médios transcutâneos durante o sono quando comparados ao grupo de pacientes sem apresentar a respiração periódica.

Os quimioceptores periféricos são diretamente estimulados pela hipóxia. Qualquer condição que resulte em entrega ou em uma taxa inadequada de utilização de O₂ estimulará os quimioceptores periféricos. Considerando que a saturação de oxigênio é mantida durante o exercício em pacientes com IC crônica, esta observação pode ser explicada pela alteração da resposta dos quimioceptores periféricos, com a conseqüente redução nas respostas do reflexo ventilatório e simpático ao exercício e uma redução na sensação desagradável de dispnéia. O quimiorreflexo pode ser aumentado inicialmente, em parte por incremento da atividade simpática, mas a resposta se torna um ciclo vicioso, e quimio-reflexo, por sua vez, contribui mais ainda para uma ativação da atividade simpática, agravando também, um existente desequilíbrio neuro-hormonal (CHUGH; CHUA; COATS, 1996).

De acordo com Chua *et al.* (1997), o controle do exercício permanece pouco entendido, mas os resultados de diversos estudos têm sugerido um possível papel dos quimioceptores periféricos. Para tentar elucidar uma parte dessas dúvidas, estes pesquisadores realizaram um estudo para caracterizar os pacientes com atividade aumentada dos quimioceptores periféricos. Foi concluído que o aumento da atividade dos quimioceptores está associado com a severidade da IC crônica. Sendo hipotetizado que esse aumento possa ser devido ao reduzido fluxo sanguíneo aos corpos carotídeos, uma vez que o fluxo sanguíneo periférico se encontra geralmente reduzido nesta condição.

Segundo Daganou *et al.* (1999), a fraqueza muscular respiratória também é freqüentemente encontrada em pacientes com ICC e tem sido implicada na causa da dispnéia e limitação ao exercício nestes pacientes. Foi observado por estes autores, que a fraqueza muscular respiratória é maior em pacientes com cardiomiopatia dilatada do que nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica.

Pacientes que possuem a função ventricular esquerda prejudicada normalmente apresentam arritmias freqüentes devido ao efeito da hipóxia noturna. Cripps, Rocker e Stradling (1992), concluíram em um estudo que a dessaturação de oxigênio é comum em pacientes com disfunção ventricular esquerda severa e que, tal dessaturação está associada com alto grau de arritmias ventriculares não sustentadas. Esta associação, no entanto, não parece ser um reflexo único da severidade da doença, revelado pela fração de ejeção ventricular esquerda ou classe funcional, de acordo com a NYHA.

8.1 SONO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC crônica é descrita como uma síndrome clínica complexa, manifestada por dispnéia, fadiga e função cardíaca anormal (ANDREAS, 2000). Segundo o autor, ela está associada à alta taxa de mortalidade e hospitalização, bem como à reduzida qualidade de vida e consideráveis gastos sócio-econômicos.

Pacientes com ICC, freqüentemente apresentam um padrão respiratório irregular, especialmente durante o sono. Alguns estudos indicaram que este padrão de respiração periódica perturba o sono e piora a função cardíaca, o que chama a atenção para este aspecto, aumentando a importância do cuidado de pacientes com ICC (YAMASHIRO; KRYGER, 1993).

Gillis (1993), constatou também em uma série de estudos, que padrões de respiração anormal são freqüentemente observados durante o sono em pacientes com ICC. As recorrentes dessaturações de oxigênio, devido aos distúrbios respiratórios do sono

contribuem para a piora do quadro de ICC, associando a um pior prognóstico (LIEBER; MOHSENIN, 1992).

A SAOS e a IC são uma combinação negativa na qual a SAOS causa ou exacerba a disfunção ventricular esquerda. A ACS ou RCS, muitas vezes é uma consequência do desenvolvimento da ICC em pacientes que podem ou não ter tido SAOS previamente. Os distúrbios variam em severidade da respiração periódica durante o sono, desde a ausência de apnéias verdadeiras chegando a ciclos repetitivos de apnéia e hiperventilação durante o sono e até na vigília (WILCOX *et al.*, 1998).

A SAOS é uma causa bem reconhecida de sonolência diurna excessiva, entretanto, a correlação entre a sonolência diurna e os distúrbios do sono que afetam a metade da população adulta ainda é incerta. Com o objetivo de explorar esta relação, Gottlieb *et al.* (1999), conduziram um estudo longitudinal sobre as consequências cardiovasculares dos DRS em uma amostra de adultos de uma comunidade, recrutados para estudos epidemiológicos no *SLEEP HEART HEALTH STUDY*. A sonolência foi quantificada usando a Escala de Sonolência *Epworth* (ESE). Os DRS foram quantificados pelo índice de distúrbio respiratório (IDR), definido pelo nº de apnéias + hipopnéias por hora de sono, medida durante a polissonografia. A população utilizada no estudo consistia de 886 homens e 938 mulheres com idade média de 65 anos.

Concluiu-se que, nessa população houve uma associação significativa entre sonolência e o IDR, avaliada através da polissonografia. Embora a magnitude da associação entre IDR e a sonolência pareça ser modesta, este estudo sugere que tanto a metade da população adulta de meia idade, quanto a mais velha pode estar exposta a níveis de IDR, que estão associados a uma aumentada sonolência diurna. Os DRS podem, assim, contribuir substancialmente à sobrecarga de sonolência excessiva da população, uma importante causa de acidentes, performance social prejudicada e reduzida qualidade de vida (GOTTLIEB *et al.*, 1999).

Embora este estudo não consistia de pacientes com ICC, todos que apresentavam DRS, identificados pelo IDR apresentavam excessiva sonolência diurna e, sendo que pacientes com ICC frequentemente apresentam um padrão respiratório irregular durante o sono, conforme relatado por Yamashiro e Kryger (1993), a sonolência diurna pode também ocorrer em pacientes com ICC com distúrbios respiratórios durante o sono.

Andréas *et al.* (1996), acompanharam 36 pacientes com IC e fração de ejeção ventricular esquerda menor que 40%, por um período médio de 32 meses (média de 11 a 53 meses). Foi verificada a sobrevivência acumulada entre dois grupos estratificados pelo número de ciclos de RCS (menor ou igual, ou maior que 20% do tempo total de sono). Concluiu-se que a RCS não teve um importante impacto prognóstico em pacientes com ICC, mas 20 pacientes com fração de ejeção < ou igual a 20% tiveram uma média de tempo de vida mais curta do que os pacientes com uma fração de ejeção > ou igual a 20% e, que a RCS durante o dia sugere uma alta probabilidade de morte em poucos meses.

Ao contrário, um estudo recente realizado por Lanfranchi *et al.* (1999), relatou o quanto a RCS poderia afetar o prognóstico em pacientes com ICC, observando o impacto do distúrbio respiratório na sobrevivência desses pacientes.

Sessenta e dois pacientes com ICC, fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35% e classe funcional I e II (NYHA), foram clinicamente avaliados e acompanhados por um período médio de 28 ± 13 meses. Durante o estudo, 15 pacientes morreram de causas cardíacas. Os não sobreviventes encontravam-se em classe funcional mais alta, apresentavam uma fração de ejeção ventricular esquerda mais deprimida, uma menor pressão de enchimento, maior área de átrio esquerdo e direito e menor valor de consumo máximo de O_2 ($VO_{2m\acute{a}x}$) quando comparados ao grupo de pacientes sobreviventes.

Os pacientes que morreram durante o estudo, apresentaram também, um maior percentual de respiração periódica durante a noite, associado a um maior índice de apnéia/hipopnéia (IAH). A análise multivariada revelou que o IAH, seguido pelo valor da área do átrio esquerdo foram, igualmente independentes preditores da subsequente morte cardíaca. Pacientes com altíssimo risco foram identificados por um IAH maior ou igual a 30 eventos por hora e área atrial esquerda maior ou igual a 25 cm².

Pacientes com IC, muitas vezes queixam-se de sonolência diurna, fadiga, dispnéia noturna paroxística, ortopnéia e funções cognitivas diminuídas. Os membros da família destes pacientes, com frequência comentam sobre o sono fragmentado, presença de ronco alto e alterações de personalidade dos mesmos. A associação entre IC e distúrbios respiratórios do sono é conhecida desde 1818, com a primeira descrição de um paciente em fase terminal de doença cardíaca, realizada por John Cheyne (NISHIME *et al.*, 2000).

A prevalência, a severidade e a natureza da respiração periódica na IC e na disfunção sistólica, estão provavelmente relacionadas a vários fatores que incluem a severidade e a estabilidade da IC, a presença de episódios agudos de descompensação cardíaca, os índices de PaCO₂, o tamanho do ventrículo esquerdo, o peso corporal, as comorbidades associadas e ao regime de medicação (JAVAHERI, 2000).

Segundo Andréas (2000), embora, de forma aguda, os mecanismos adaptativos da IC sejam benéficos na preservação de uma PA adequada, de maneira crônica causam edema, disfunção endotelial, redução da performance dos músculos esqueléticos e reduz a função ventricular esquerda, devido ao aumento da pós-carga. As recorrentes hipoxemias causadas pelos distúrbios respiratórios do sono provocam um incremento da pressão arterial pulmonar, devido a vasoconstrição, reduzindo a função ventricular. Javaheri (2000), observou que, a interação entre os distúrbios respiratórios do sono e disfunção ventricular esquerda pode resultar em um círculo vicioso, aumentando a morbidade e mortalidade de pacientes com IC.

Bradley e Floras (2000), relataram também a existência de uma ligação entre os distúrbios respiratórios do sono e a IC e que a importância dessa relação deve ser reconhecida. O aumento da atividade do SNS, a redução da hipotensão noturna e o incremento do estresse na parede ventricular esquerda que acompanham os distúrbios respiratórios do sono têm uma destacada implicação adversa na função cardiovascular e no SNA de pacientes com ICC.

Segundo os autores, o impacto da privação ou interrupção do sono na progressão da IC deve ser considerado como uma abordagem muito importante. A apnéia do sono é caracterizada pela fragmentação do sono. O tempo de sono total destes pacientes tem sido relatado como uma média de 4,5 horas por noite, ficando pouco tempo nos estágios 3 e 4 do sono N-REM. Sendo assim, observa-se um impedimento do usufruto dos efeitos restaurativos de um sono ininterrupto pelo sistema cardiovascular.

Geralmente as desordens respiratórias são sub-diagnosticadas na população de pacientes com ICC, indicando uma maior necessidade de atenção quanto a esses diagnósticos, já que é altamente notório que o tratamento dos distúrbios respiratórios associados à IC alteram significativamente o progressivo declínio no curso da IC. Segundo Bruschi *et al.* (1999), modelos preditivos para a identificação dos pacientes com RCS noturna não se encontram disponíveis na literatura. A RCS-ACS tem sido diagnosticada somente por meio da polissonografia noturna padrão. Todavia, uma polissonografia completa não pode ser realizada em todos os pacientes com ICC, devido ao alto custo deste exame e do pequeno número de laboratórios de sono.

Estes pesquisadores realizaram um estudo, com o objetivo de avaliar, se a função respiratória diurna por espirometria poderia identificar em um subgrupo de pacientes, da população com ICC, o alto risco de ter RCS-ACS noturna, assim, permitindo um diagnóstico precoce e reduzindo o número de polissonografias completas requisitadas. Este estudo confirmou a associação entre hipocapnia, e aumentado estímulo respiratório neural diurno e o desenvolvimento da RCS-ACS em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

A história dos DRS é frequentemente subdiagnosticada, ao menos que a suspeita médica seja alta. Apesar de muitos trabalhos publicados na literatura sobre sono e pneumologia, os DRS no curso da IC têm recebido pouca atenção na literatura cardiológica. Pesquisas sobre a relação da IC e DRS têm algumas limitações. Estudos prévios têm sido criticados pela falta de definições padronizadas de cardiomiopatia e a maioria destes incluem pacientes com FE < 45% e idade acima de 60 anos, o que torna difícil a extrapolação desses dados a uma população da comunidade (NISHIME *et al.*, 2000).

Uma causa muito importante para o manejo de pacientes com ICC relacionadas aos distúrbios do sono seria a produção de mais estudos, avaliando todos os parâmetros citados para maiores esclarecimentos, contribuindo assim, para o alívio das fragmentações do sono, atenuação do estímulo da superatividade simpática, conhecida como uma consequência na ICC e melhora da qualidade de vida destes pacientes.

O equilíbrio simpático-parassimpático alterado pode ser observado em pacientes criticamente doentes. A verificação da função autonômica provê informações que estão relacionadas ao prognóstico, a patogênese e a estratégias de tratamento nas desordens relevantes da ICC, usando-se como prováveis ferramentas a verificação da frequência cardíaca, a sensibilidade barorreflexa e, com limitações, a sensibilidade do quiomiorreflexo cardíaco (SCHMIDT; WERDAN; MÜLLER-WERDAN, 2001).

8.2 PREVALÊNCIA DOS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PACIENTES COM ICC.

Tremel *et al.* (1999), ressaltaram uma alta prevalência e persistência de distúrbios respiratórios durante o sono em pacientes com ICC com insuficiência ventricular esquerda aguda em tratamento médico por dois meses. Foi sugerido pelos autores que estudos controlados de grande escala seriam necessários para demonstrar com mais clareza o papel

da ACS como um fator prognóstico independente e, para identificar os efeitos das modalidades de tratamento específicas sobre a resposta da IC.

Este padrão respiratório causa morbidade e, por sua vez, pode até mesmo piorar a insuficiência cardíaca devido ao seu efeito sobre a oxigenação e pressão arterial (KRYGER; HANLY, 1990).

A RCS ocorre entre 40% a 50% dos pacientes com ICC (HANLY; ZUBERIKHOKHAR, 1996; YAMASHIRO; KRYGER, 1993). Krachman e Criner (1998), relataram que na ICC, a RCS é observada em aproximadamente 40 % dos pacientes com uma fração de ejeção (FE) menor de 40%. Conseqüentemente, o desenvolvimento da RCS nestes pacientes pode acelerar a deterioração das funções cardíacas, associando-se a um aumento da mortalidade.

De acordo com Lipkin (1999), os DRS ocorrem em aproximadamente 60% dos pacientes com IC, manifestando-se em 36%, como a RCS, 12% como apnéia obstrutiva e nos demais na forma mista. Segundo o autor, a RCS manifestada em pacientes com IC é mais comum em homens do que em mulheres, entretanto, a sua patofisiologia ainda não se encontra bem entendida.

Em 1998, Naughton e Bradley sugeriram que a RCS com ACS fazem parte de um ciclo vicioso, pelo qual a ICC leva a RCS-ACS, provocando uma maior ativação do SNS, que por sua vez, agrava a insuficiência cardíaca.

O padrão de respiração periódica da RCS que ocorre durante o sono também pode apresentar-se em pacientes portadores de ICC quando acordados. Este padrão de respiração é reconhecido como causador de fragmentações do sono e, como preditor de um pior prognóstico em pacientes com disfunção ventricular esquerda (HANLY; ZUBERIKHOKHAR; GRAY, 1993).

**9 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA CONGESTIVA**

9 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

É sabido que as oscilações nos sinais cardiovasculares, como função de barorreflexo, estão especialmente reduzidas na ICC crônica devido a uma ativação simpática pronunciada e retraimento parassimpático. A ICC está associada a uma ativação simpática considerável, mas os mecanismos responsáveis por este fenômeno ainda permanecem incertos. Possíveis mecanismos incluem influências excitatórias, uma diminuição de influências inibitórias e um mecanismo central. Entretanto, foi sugerido que um aumento das influências excitatórias a partir de quimioceptores musculares e dos corpos carotídeos por si só não causam excitação neurohormonal na ICC. O mecanismo principal parece estar relacionado a uma diminuição da influência inibitória devido a anormalidades na modulação de barorreflexos da circulação (MORTARA; TAVAZZI, 1996).

Além da hipóxia e dos microdespertares do sono causados pela SAOS estimularem o SNS, a hipóxia e a alta liberação diurna e noturna de catecolaminas podem agravar a disfunção do miocárdio. As bruscas oscilações na PA, FC e na resposta simpática central geram uma demanda metabólica acima do normal na IC, excedendo a capacidade do miocárdio. Esses mecanismos podem contribuir para a progressão da IC e representam uma porção do aumento da mortalidade observada em pacientes com a ICC associada a RCS, quando comparados àqueles que não apresentam a respiração periódica (NAUGHTON, 1998).

A presença da SAOS na ICC tem implicações adversas que podem ser atribuídas, em parte, à atividade simpática elevada que acompanha esta desordem respiratória. O alívio da SAOS pode ser conseguido com a administração de oxigênio ou terapia com CPAP (*continuous positive airway pressure*), que reduzem a atividade adrenérgica.

Em tentativas recentes e randomizadas, aqueles que aderiram à terapia CPAP exibiram uma redução significativa nas taxas de mortalidade e transplantes cardíacos combinados. Bradley *et al.* (2003), afirmam ainda que a SAOS pode ser um estímulo agudo mais potente do que a apnéia central para a ativação simpática, devido às suas conseqüências hemodinâmicas adversas adicionais.

Conforme um estudo realizado por Bradley e Floras (2000), durante o sono, pacientes com ICC, associados a RCS apresentam normalmente, consideráveis oscilações na PS, FC e atividade simpática nervosa como resposta às variações na ventilação. Estes dados sugerem que a RCS tem o potencial de disparar um aumento da atividade nervosa simpática, que não é simplesmente uma resposta compensatória ao baixo débito cardíaco, mas sim, uma resposta diretamente relacionada à desordem de apnéia do sono. Isto representa uma excessiva e patológica excitação simpática. Portanto, um possível mecanismo que liga a RCS com pobre prognóstico em pacientes com ICC é o aumento nas demandas metabólicas cardíacas causadas por ondas periódicas na PS e FC (TRINDER *et al.*, 2000).

Ao mesmo tempo, é importante lembrar que como a RCS-ACS é um distúrbio que é modulado pelo sistema de controle metabólico, ela ocorre mais freqüentemente durante o sono do que na vigília. Portanto, os achados experimentais da respiração periódica voluntária, durante a vigília, onde os fatores comportamentais podem influenciar as variáveis respiratórias e cardiovasculares, não podem ser generalizáveis ao sono, pois estas variáveis estão quase exclusivamente sob controle metabólico e autonômico (LEUNG *et al.*, 2003).

Os dados obtidos em um estudo conduzido por Borne *et al.* (1998), confirmam que pacientes com ICC apresentam níveis altos de atividade simpática. Em comparação com a respiração espontânea normal, a RCS induz não somente a dessaturação de oxigênio, mas também provoca elevações modestas na atividade simpática e induz oscilações na PA em pacientes com ICC.

Além disso, pacientes que exibiam padrões constantes de RCS apresentavam níveis mais altos de atividade simpática do que pacientes com função ventricular esquerda similar nos quais o padrão de RCS era apenas intermitente, alternando-se com períodos de respiração espontânea normal. As análises dos diferentes estágios da RCS indicaram que a atividade simpática é maior durante a segunda metade da fase apneica, quando a hipóxia é mais elevada. O pico de PA em resposta a RCS ocorreu durante a hiperventilação depois do término da apnéia.

Um controle autônomo anormal da função cardiovascular, com sinais de ativação simpática, retraimento parassimpático e não-responsividade de órgãos periféricos tem sido descrito em pacientes com ICC. Este desarranjo neurohormonal pode ter um papel central na diminuição da função do miocárdio. Além disso, o nível de catecolaminas circulantes parece estar fortemente relacionado ao prognóstico (MALFATTO *et al.*, 2000).

Nos últimos anos a análise da variabilidade da frequência cardíaca nos domínio de tempo e frequência tem sido aplicada em estudos do controle cardiovascular nervoso na ICC. Esta técnica também provê informações úteis sobre a fisiopatologia da falência cardíaca e, similarmente ao que tem sido demonstrado para pacientes depois de infarto do miocárdio, também pode ser utilizada para estratificação de risco (MALFATTO *et al.*, 2000).

**10 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
COMO FERRAMENTA PARA A MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE
DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO**

10 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO FERRAMENTA PARA A MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

As variações dos intervalos RR presentes durante condições de repouso representam uma boa modulação dos mecanismos de controle dos batimentos cardíacos. A atividade vagal eferente parece estar sob restrição “tônica” pela atividade simpática aferente cardíaca. As atividades vagal e eferente simpática quando direcionadas ao nódulo sinusal estão caracterizadas por desencadear grandes sincronismos com cada ciclo cardíaco que podem ser modulados pelos osciladores centrais (centros respiratórios e vasomotores) e periféricos (oscilações na PA e na frequência e profundidade respiratória). Estes osciladores geram flutuações rítmicas na descarga eferente neural que se manifestam como oscilações de curta ou longa duração na atividade cardíaca. A análise destes ritmos permite inferências a respeito do estado e função dos osciladores centrais, da atividade simpática e vagal, dos fatores hormonais e do nódulo sinusal (MORTARA; TAVAZZI, 1996).

A FC humana no repouso apresenta flutuações espontâneas que refletem a influência contínua do SNA no nódulo sino-atrial. As oscilações devem ser corretamente quantificadas provendo assim um poderoso método de investigação do equilíbrio simpato-vagal no coração. O sinal é obtido da superfície do ECG é convertido em séries de pulsos via detecção precisa das ondas QRS sendo processado para o cálculo dos índices de VFC.

Este tipo de análise, definida como análise espectral de VFC, leva à detecção de três tipos principais de oscilações dos intervalos R-R: (i) na banda de frequência muito baixa do espectro (0.001 – 0.03 Hz, VLF), cujo significado ainda está sendo debatido e parece estar relacionado à atividade de quimioceptores, termorregulação e fatores hormonais; (ii) na banda de baixa frequência (0.03 – 0.15 Hz, LF) que reflete a modulação da atividade simpática aferente e função de barorreflexo; (iii) na banda de alta frequência

(0.15 – 0.45 Hz, HF) que reflete a modulação da atividade parassimpática sincronizada com a respiração (MORTARA; TAVAZZI, 1996).

Entretanto, é essencial enfatizar que a detecção de uma quantidade de força numa banda específica do espectro não significa uma mensuração direta do tônus simpático ou parassimpático desde que, por definição, ele mensura apenas a variabilidade e não o valor absoluto do sinal (MORTARA; TAVAZZI, 1996).

Os valores das bandas de LF e HF podem aumentar sob diferentes condições. Uma LF aumentada (expressa em unidades normalizadas) é observada durante inclinação de 90°, posição ereta, stress mental, exercícios moderados em condições saudáveis, hipotensão moderada, atividade física e oclusão de artéria coronária ou artéria carótida comum em cães conscientes. Inversamente, um aumento da HF pode ser induzido por respiração controlada, estimulação fria da face e estímulo rotativo. Existem evidências consideráveis de que a VFC apresenta-se particularmente reduzida na ICC nos domínios de tempo e frequência, com uma atenuação pronunciada dos ritmos circadianos (MORTARA; TAVAZZI, 1996)

As variações de FC provêm um padrão favorável de resposta no SNA. A sua ausência prediz problemas. Em particular a ausência de uma força de baixa frequência, ou seja, atividade vagal para o coração, revela um risco iminente de morte súbita. A literatura científica afirma que a banda de baixa frequência representa a atividade do SNS, ao contrário da banda de alta frequência que representa exclusivamente a atividade vagal para o coração no ritmo respiratório (KAREMAKER; LIE, 2000).

De acordo com os autores, normalmente, o retraimento simpático relacionado à regulação da PA é revelado em manifestações repentinas dos batimentos cardíacos. Devido ao controle por barorreflexos da circulação, um maior número de manifestações ocorre se a PA estiver abaixo de um ponto predeterminado, até que a PA seja elevada suficientemente acima deste ponto novamente e as manifestações simpáticas cessem. Isto vai induzir uma oscilação em toda atividade simpática e na PA na banda de baixa frequência. Entretanto, se

a função cardíaca estiver muito prejudicada devido à grande quantidade de estímulos aferentes de alarme, a atividade simpática será ativada quase continuamente. Isto é exatamente o que tem sido observado em avaliações diretas de atividade nervosa simpática em pacientes com ICC.

Em um estudo conduzido por La Rovere *et al.* (2003), foi possível observar que em casos de ICC severa, apesar de haver evidências claras de alta atividade simpática em repouso devido a níveis elevados de catecolaminas no plasma, a variabilidade dos intervalos R-R encontra-se reduzida e a força da banda LF tem-se apresentado reduzida ou abolida. O que contradiz a idéia da razão LF/HF como um índice de equilíbrio simpatovagal. Uma força de LF reduzida em casos de simpatoexcitação extrema pode ser devida a: (i) responsividade reduzida do nódulo sinusal, (ii) perda do comportamento oscilatório durante superatividade simpática crônica opressiva, (iii) uma anormalidade central na modulação autonômica ou (iiii) o efeito de um barorreflexo enfraquecido.

Os autores sugerem que marcadores autonômicos simples, em conjunção com variáveis clínicas e funcionais que são rotineiramente colhidas na avaliação de pacientes com ICC avançada, podem ajudar a identificar pacientes com risco aumentado de morte súbita que poderiam se beneficiar de tratamento mais agressivos com terapia antiarrítmica.

Pacientes com ICC isquêmica e não-isquêmica foram submetidos à análise de VFC em um estudo conduzido por Malfatto *et al.* (2000). Os resultados mostraram que pacientes com ICC, independentemente da classe funcional segundo a NYHA, apresentavam valores baixos de desvio padrão RR, que é o índice de domínio do tempo mais comumente utilizado da VFC em estudos clínicos.

No mesmo estudo foi encontrada uma relação significativa entre o grau de diminuição da ventilação e uma progressiva redução da variabilidade dos intervalos RR, o que indica que a arritmia sinusal é um bom índice geral da interação coração-pulmão.

Entretanto, enquanto o desvio padrão não havia mudado quando examinado durante a estimulação autonômica, e nem diferia entre os dois grupos, a análise espectral revelou um comportamento interessante do tônus autônomo tanto em repouso quanto durante os vários testes, dependendo da origem da doença. Os pacientes com cardiomiopatia isquêmica tinham um tônus simpático mais alto no repouso e ainda apresentavam responsividade parassimpática.

Taiteishi *et al.* (2002), demonstraram a importância da utilidade clínica da VFC relacionada à apnéia (VFC apneica) como um método de *screening* para a detecção da RCS em paciente com ICC. Seus estudos prévios revelaram que quanto mais frequentes os ataques de apnéia, mais altos os valores de VFC apneica.

A VFC apneica mostrou uma boa correlação com o índice de dessaturação de oxigênio, mas não foi correlacionada com o tempo de dessaturação. Estes dados indicaram que a VFC apneica pode ser considerada com um preditor de dessaturação de oxigênio, mas não reflete o grau de dessaturação.

11 OBJETIVOS

11 OBJETIVOS

11.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o comportamento do sistema nervoso autônomo através da análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com distúrbios respiratórios do sono associados à insuficiência cardíaca.

11.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar os valores da atividade nervosa simpática e parassimpática obtidos através da análise da variabilidade da frequência cardíaca com os dados antropométricos;

Correlacionar os valores da atividade nervosa simpática e parassimpática obtidos através da análise da variabilidade da frequência cardíaca com o índice de apnéia hipopnéia por hora;

Correlacionar os valores de índice de massa corporal com o índice de apnéia e hipopnéia por hora.

Verificar a eficácia da utilização do software Somnologica da polissonografia Embla na identificação dos níveis de atividade do sistema nervoso autônomo para a análise da variabilidade da frequência cardíaca.

12 MATERIAL E MÉTODOS

12 MATERIAL E MÉTODOS

12.1 Caracterização do estudo

A presente pesquisa trata de um estudo clínico, prospectivo, consecutivo, em base individual do tipo descritivo, caracterizado como série de casos (PEREIRA, 1995).

Trata-se de uma investigação não controlada por não apresentar um grupo controle composto de indivíduos sadios no seu desenvolvimento. Este estudo foi realizado junto ao Laboratório de Distúrbios do Sono do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D da Universidade do Vale do Paraíba – UniVap na cidade de São José dos Campos – SP.

12.2 Caracterização dos sujeitos

Como sujeitos da pesquisa, foram triados 13 indivíduos de ambos os sexos, adultos, oriundos do Serviço de Cardiologia da Clínica Cardioclin/Policlin de São José dos Campos, portadores de insuficiência cardíaca congestiva, devido à miocardiopatia dilatada, isquêmica ou idiopática, classe funcional II e III, segundo a NYHA (*THE CRITERIA COMMITTEE OF NEW YORK HEART ASSOCIATION*, 1994).

Os critérios de inclusão como requisitos a participarem do estudo foram que os mesmos devessem ser portadores de ICC, devido à miocardiopatia dilatada, isquêmica ou idiopática, estando sob tratamento farmacológico no mínimo por um mês, não tendo apresentado episódios de descompensação cardiorrespiratória no período mínimo de dois meses anteriores aos exames. Todos os sujeitos apresentavam a fração de ejeção (FE) \leq 50% verificada pelo método ecocardiográfico.

Foram adotados como critérios de exclusão, pacientes com doença cardíaca valvular primária, procedimentos cirúrgicos recentes na região da caixa torácica, história de acidente vascular encefálico, uso abusivo de álcool, usuário de drogas e, o não consentimento na participação do estudo.

12.3 Princípios éticos e legais

O presente protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da UNIVAP sob o número L 100/2003.

Para a realização de todos os procedimentos foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os sujeitos participantes do protocolo de investigação, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem qualquer prejuízo.

12.4 Protocolo experimental

Inicialmente, os pacientes encaminhados pelo Serviço de Cardiologia da Clínica Cardioclin/Policlin de São José dos Campos, portadores das características de insuficiência cardíaca congestiva, devido à miocardiopatia dilatada, isquêmica ou idiopática, apresentando FE \leq 50% foram convidados a participar do protocolo de investigação.

A avaliação dos pacientes incluiu a história da moléstia atual, a classificação funcional quanto à insuficiência cardíaca, segundo a NYHA, coleta dos valores antropométricos e polissonografia basal noturna. Para mensuração da atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, foi utilizado o sinal eletrocardiográfico da polissonografia, sendo os eletrodos posicionados bilateralmente na altura da linha axilar acima dos mamilos.

12.5 Avaliação clínica

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada no Serviço de Cardiologia da Clínica Cardioclin/Policlin de São José dos Campos e no Laboratório de Distúrbios do Sono do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D da Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP, na cidade de São José dos Campos, no estado de São Paulo. Esta avaliação constou da coleta de dados do prontuário médico, fornecida pelo médico cardiologista responsável, referente aos dados pessoais, classificação funcional segundo a NYHA e análise das variáveis fisiológicas cardiorrespiratórias durante o sono através da polissonografia noturna..

12.6 Tratamento Estatístico

Após a coleta dos dados, os mesmos foram encaminhados a tratamento estatístico. Por meio da análise descritiva observaram-se os fenômenos de mesma natureza através da coleta, organização e classificação de valores numéricos referentes aos fenômenos e a sua apresentação em forma de gráficos e tabelas. Na análise descritiva e de correlação dos dados foi utilizado o programa Origin versão 6.0 para o cálculo das médias e desvios padrão de todas as variáveis analisadas.

Para comparar as médias das variáveis e identificar se existem diferenças significativas entre os grupos, foi realizada a análise de correlação de Pearson entre as variáveis e seus dois grupos de estudo de IAH, um IAH > 30 e outro com IAH < 30, com a finalidade de verificar se existe uma correlação positiva ou negativa entre as variáveis. O coeficiente de correlação determina a relação linear entre duas variáveis aleatórias X e Y, de forma que não se considere as unidades de medida dessas variáveis (VIEIRA, 1980).

13 RESULTADOS

13 RESULTADOS

A seguir os nossos resultados serão apresentados em forma de gráficos e tabelas.

13.1 Dados Antropométricos

Dentre os 13 pacientes envolvidos em nosso estudo, sendo 7 pacientes com IAH>30 e 6 pacientes com IAH<30, classificados de acordo com o critério de gravidade, moderados e graves, respectivamente, observamos que todos os pacientes estavam clinicamente estáveis a pelo menos um mês, ingerindo medicações, incluindo digitálicos, inibidores da ECA, nitratos e diuréticos.

Tabela 1 – Valores antropométricos médios da idade, peso, altura e índice de massa corporal.

	Idade (anos)	Massa Corporal (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m²)
Grupo < 30	66±8,5	73±15,1	166±9,8	26±4,9
Grupo > 30	61±9,0	79±12,1	164±11,8	30±5,0
Média	63,5	76	165	28

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão.

Tabela 2 – Índice de apnéia hipopnéia por hora de cada paciente.

Pacientes	IAH
ICC 1	10
ICC 2	13
ICC 3	14
ICC 4	37
ICC 5	26
ICC 6	73
ICC 7	8
ICC 8	61
ICC 9	57
ICC 10	9
ICC 11	41
ICC 12	8
ICC 13	43
Média	31

Nota: IAH – índice de apnéia e hipopnéia

A média geral do IAH dos pacientes avaliados neste trabalho foi de 31 eventos/hora. Dos pacientes avaliados nesse estudo, 7 (54%) apresentaram IAH<30, com valor médio de 13 eventos/hora e 6 (46%) apresentaram IAH>30, com valor médio de 52 eventos/hora

Tabela 3- Valores médios de LF e HF por grupo de IAH e os valores de p correspondentes com um nível de significância de $p < 0,05$

	LF (Hz)	HF (Hz)
Grupo < 30	1599	1407
Grupo > 30	3990	2529
P	0,02	ns

Nota 1: Valores expressos em médias, intervalo de confiança de 95%, $p < 0,05$.

Nota 2: LF - baixa frequência; Hz – hertz; HF – alta frequência; ns – não significativo.

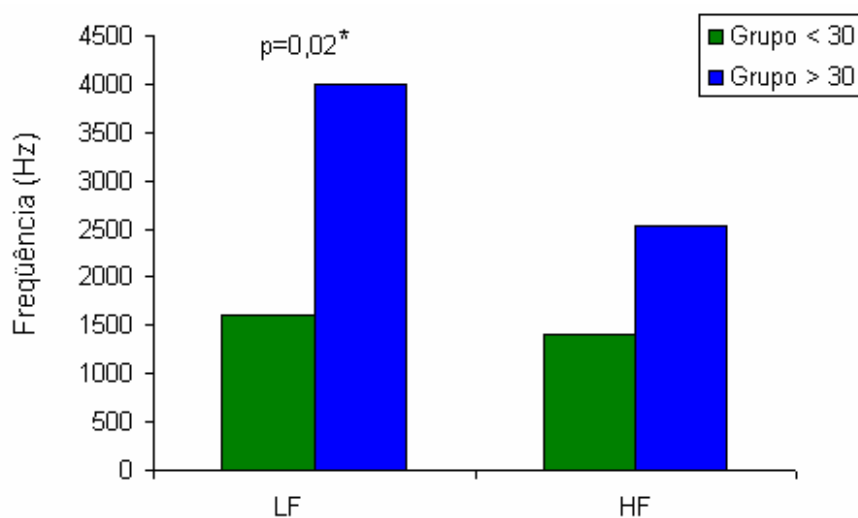


Gráfico 1 – Relação de LF e HF com os grupos de IAH < 30 e IAH > 30, respectivamente, com o valor significativo de $p=0,02$ (*estatisticamente significativo).

Nos gráficos a seguir as linhas coloridas representam cada um dos pacientes dos respectivos grupos e a relação de cada um destes com os eventos de baixa frequência (LF) e o número de épocas.

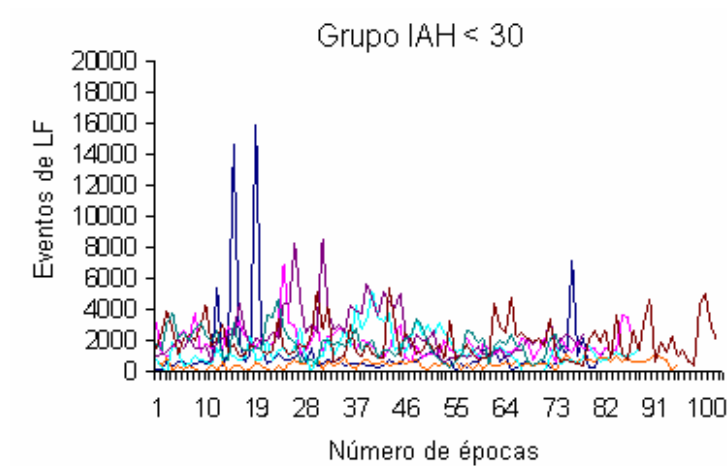


Gráfico 2 – LF – Relação dos eventos de LF do grupo IAH<30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.

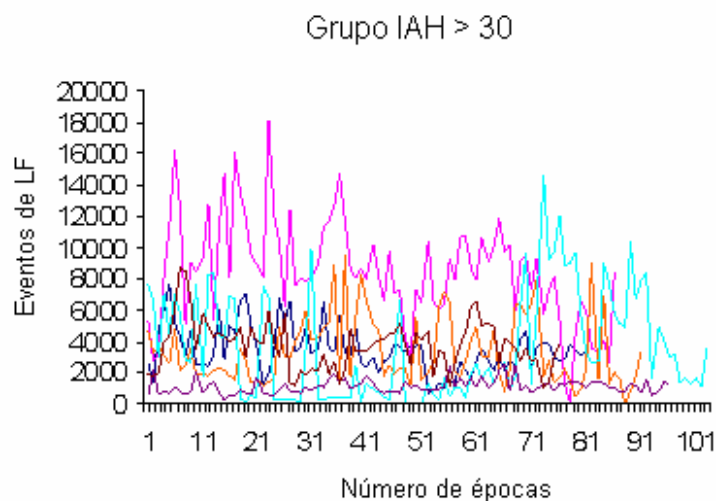


Gráfico 3 – LF – Relação dos eventos de LF do grupo IAH>30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.

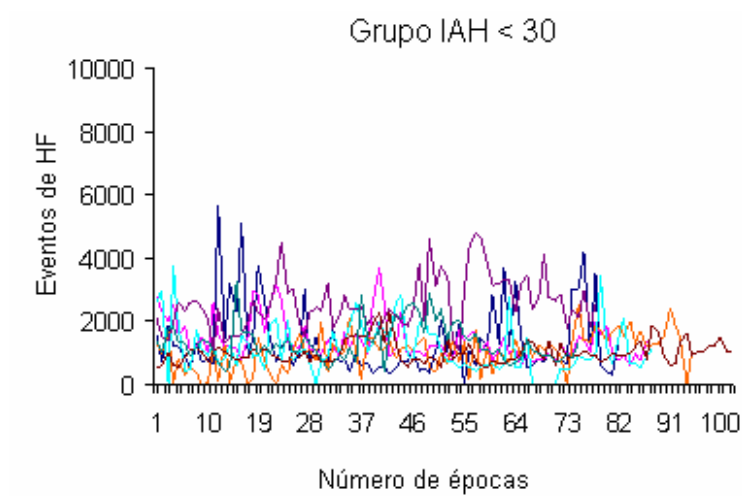


Gráfico 4 – Relação dos eventos de HF do grupo IAH<30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.

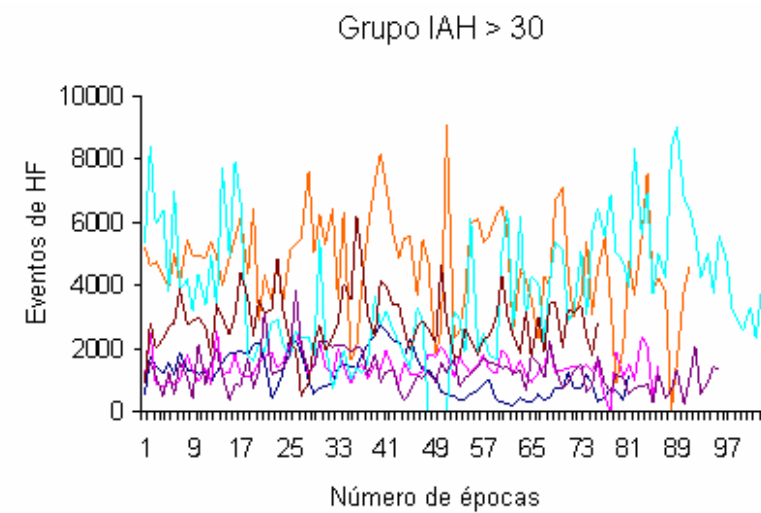


Gráfico 5 – Relação dos eventos de HF do grupo IAH>30, com o número de épocas durante as quais estes ocorreram.

A análise do comportamento do sistema nervoso autônomo realizada em nosso estudo, mostrou valores médios referentes à atividade nervosa simpática de 1.599 Hz, para o grupo de pacientes com IAH<30 e de 3.990 Hz, para o grupo IAH>30 e, para a atividade nervosa parassimpática, obtivemos os valores médios de 1.407 Hz para o grupo de pacientes com IAH<30, e de 2.509 Hz para o grupo IAH>30.

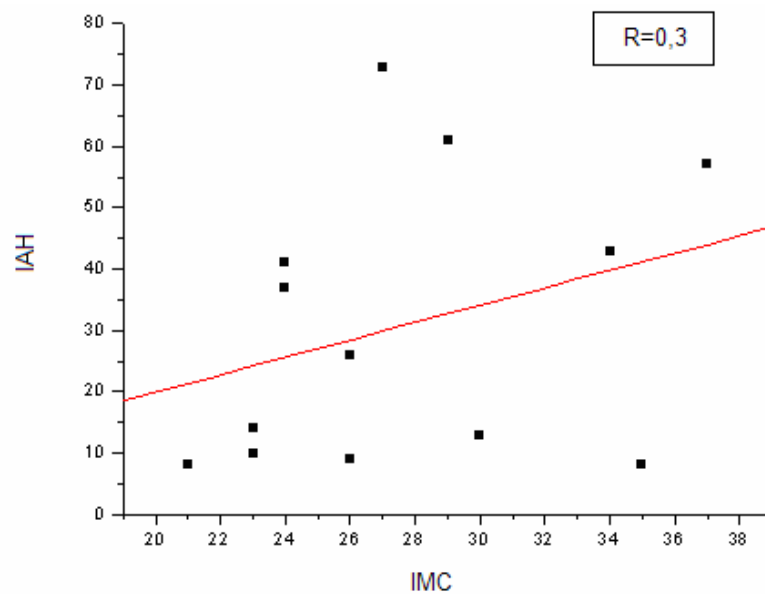


Gráfico 6 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o índice de apnéia/hipopnéia (IAH).

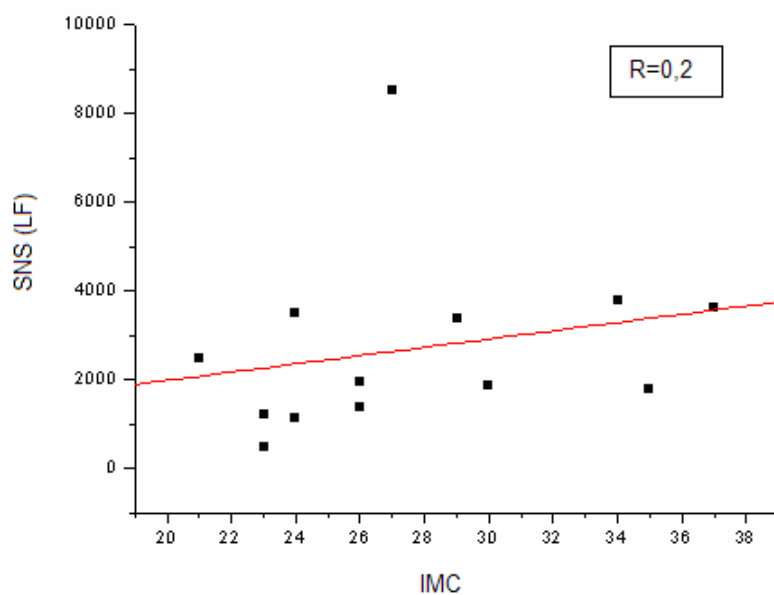


Gráfico 7 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o sistema nervoso simpático (SNS).

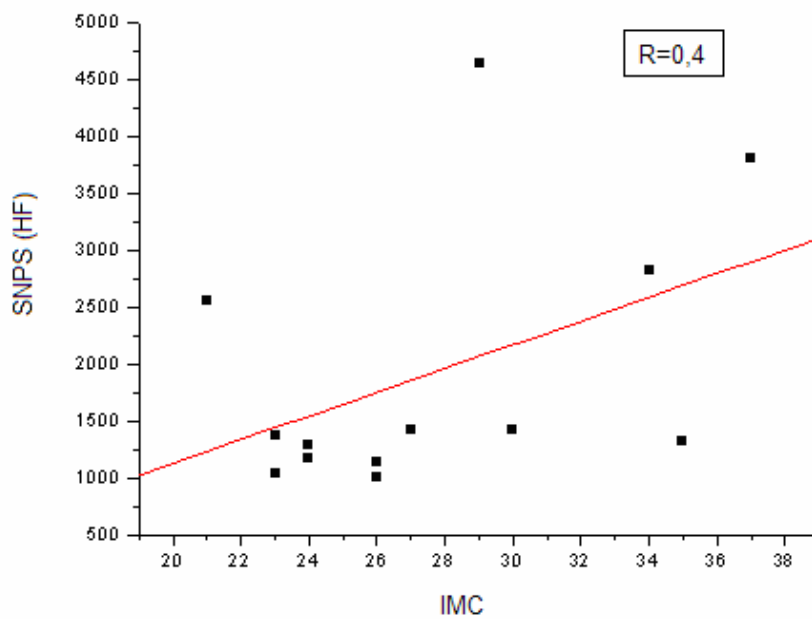


Gráfico 8 – Gráfico de correlação geral entre o índice de massa corporal (IMC) e o sistema nervoso parassimpático (SNPS).

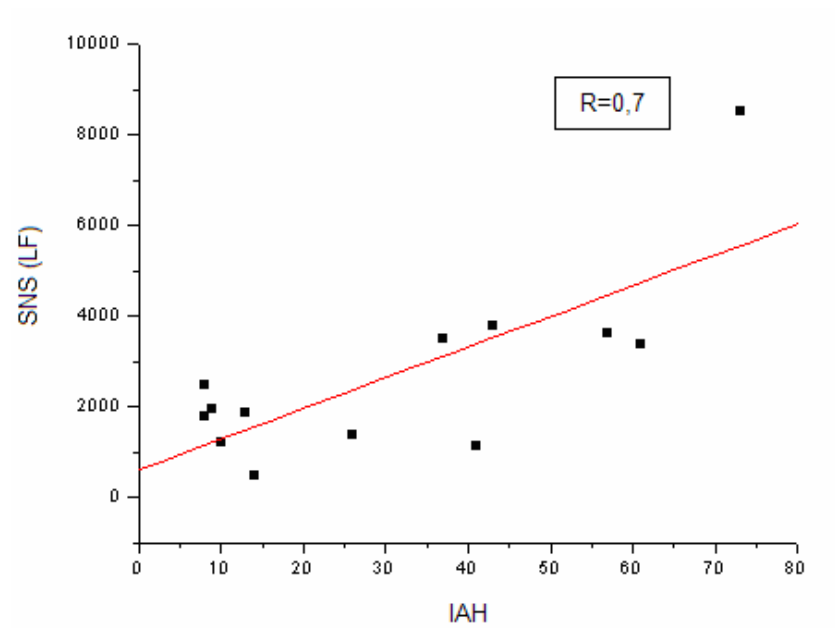


Gráfico 9 – Gráfico de correlação geral entre o índice de apnéia/hipopnéia (IAH) e o sistema nervoso simpático (SNS).

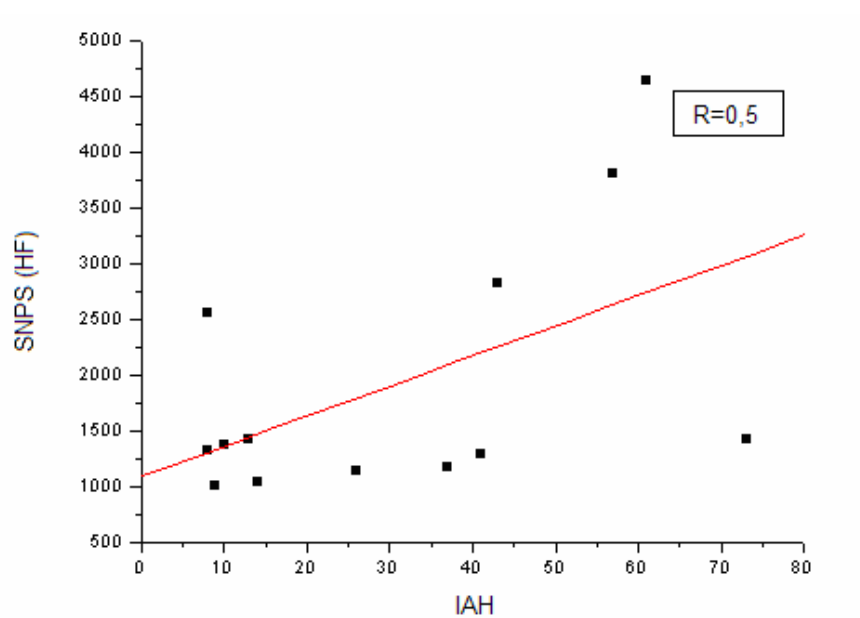


Gráfico 10 – Gráfico de correlação geral entre o índice de apnéia/hipopnéia (IAH) e o sistema nervoso parassimpático (SNPS).

Os valores encontrados nas tabelas abaixo são esclarecidos na discussão deste trabalho.

Tabela – 4 – Valores da Saturação da oxihemoglobina basal, média e mínima durante o sono, dos pacientes do grupo IAH<30.

Grupo < 30	SaO₂ Basal	SaO₂ Média	SaO₂ Mínima
ICC 1	95%	94%	80%
ICC 2	95%	94%	86%
ICC 3	95%	94%	87%
ICC 6	95%	94%	73%
ICC 8	94%	93%	84%
ICC 12	96%	95%	90%
ICC 15	93%	91%	82%
Média	95%	94%	83%

Nota: SaO₂ - Saturação da Oxihemoglobina Arterial

Tabela – 5 – Valores da Saturação da oxihemoglobina basal, média e mínima durante o sono, dos pacientes do grupo IAH>30.

Grupo > 30	SaO₂ Basal	SaO₂ Média	SaO₂ Mínima
ICC 5	96%	95%	83%
ICC 7	92%	90%	74%
ICC 10	88%	87%	76%
ICC 11	92%	87%	67%
ICC 14	97%	95%	83%
ICC 16	95%	94%	81%
Média	93%	91%	77%

Nota: SaO₂ - Saturação da Oxihemoglobina Arterial

14 DISCUSSÃO

14 DISCUSSÃO

A análise dos dados antropométricos dos pacientes portadores de ICC envolvidos neste estudo revelou um valor médio de IMC igual a 28 Kg/m^2 . Segundo Naughton (2003), um $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$ caracteriza excesso de peso, enquanto um $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$ indica obesidade. Entre os 13 pacientes analisados, 5 apresentaram excesso de peso, 3 apresentaram obesidade e 5 apresentaram $\text{IMC} = 25$. Quando correlacionamos o IMC com os sistemas nervosos simpático e parassimpático, obtivemos uma correlação positiva fraca ($R=0,2$ e $R=0,4$, respectivamente). Este fator pode contribuir para a piora do prognóstico destes indivíduos, já que existe uma forte relação entre sobrepeso e obesidade com a apnéia obstrutiva do sono, aliada à hipótese que a SAOS contribui para o agravamento da IC.

O sobrepeso e a obesidade estão bem estabelecidos na literatura científica mundial como um dos principais fatores de risco para a insuficiência cardíaca. Os mecanismos plausíveis pelos quais a obesidade poderia aumentar o risco de IC incluem a promoção de traços de risco aterogênicos, alterações nas condições de sobrecarga cardíaca, potencialização das alterações funcionais e estruturais cardíacas, além de predispor aos distúrbios respiratórios do sono (KENCHAIAH; NARULA; VASAN, 2004).

Os pacientes avaliados neste trabalho, apresentaram um IMC médio de 26, indicando excesso de peso, junto ao grupo $\text{IAH} < 30$ e de 30, para o grupo $\text{IAH} > 30$, indicando obesidade, o que nos leva a afirmar que todos estes se encontram em um grupo que apresenta maior risco de agravamento da doença cardíaca, já que são portadores de insuficiência cardíaca, levando-se em consideração, também, que o valor médio de IAH de todo o grupo foi de 31 eventos/hora, classificado como grave, como discutido anteriormente. O IMC apresentou uma correlação positiva fraca ($R=0,3$) com IAH.

As desordens rítmicas respiratórias noturnas têm sido frequentemente descritas em pacientes com ICC severa. Tanto a SAOS quanto a apnéia central do tipo respiração de

Cheyne Stokes (RCS) podem ocorrer durante o período noturno interrompendo a estrutura do sono, com queixas de insônia e dispnéia (YAMASHIRO; KRYGER, 1993).

Queixas relativas à qualidade do sono são comuns em pacientes com ICC crônica, incluindo a fragmentação do sono, a sonolência diurna excessiva e o aumento da mortalidade (SKOBEL *et al.*, 2005). De acordo com a média geral do IAH dos pacientes avaliados nesse estudo, o grupo IAH>30, com valor médio de 52 eventos/hora, apresentou maior dificuldade respiratória durante o sono e conseqüentemente redução na qualidade do sono.

Em estudo conduzido por Mortara *et al.* (1996), foi observado que pacientes com ICC freqüentemente apresentam alterações respiratórias relacionadas ao sono, com alteração na saturação da oxihemoglobina (SaO₂), contribuindo potencialmente para a piora da doença. Tais alterações respiratórias ocorrem freqüentemente (mais de 60%) durante o período noturno. No nosso estudo, o valor médio da SaO₂ basal do grupo IAH<30 foi de 95%, enquanto a média da SaO₂ mínima do mesmo grupo, durante o sono, foi de 83%. No grupo IAH>30, o valor médio da saturação basal foi de 93%, enquanto que a média da SaO₂ mínima deste grupo foi de 77%. Nos dois grupos a queda da saturação foi bastante significativa, acarretando sobrecarga ao coração, considerando que esta é preocupante a partir de 3%.

Em seus estudos, Maliani e Montano (2002), sustentam a hipótese de que na fase inicial da insuficiência cardíaca congestiva e outras condições patofisiológicas, como isquemia miocárdica e hipertensão arterial, a excitação simpática está presente e parece derivar de um objetivo especificamente homeostático, sendo que sua origem pode ser, em parte, atribuída a uma função excitatória periférica aumentada das fibras aferentes simpáticas. Os autores afirmam que “a metodologia espectral deve oferecer uma ferramenta apropriada para investigarem-se os mecanismos neurais anormais ocorrentes durante a fase inicial”.

A variabilidade da frequência cardíaca é caracterizada por uma variedade de oscilações periódicas e não periódicas. As análises de sua dinâmica têm sido consideradas como uma fonte provedora de importantes informações a respeito do controle cardiovascular autonômico. Em particular, a análise espectral dos componentes harmônicos envolvidos na VFC parece mensurar o estado do equilíbrio simpato-vagal em várias condições fisiológicas e patofisiológicas (GUZZETTI *et al.*, 2001).

Segundo Guzzetti *et al.* (2001), os padrões respiratórios oscilatórios têm sido considerados marcadores de desequilíbrio autonômico e de quimiosensibilidade anormal.

Lombardi e Mortara (1998), trabalharam em seus estudos com a hipótese de que um padrão respiratório anormal e irregular pode exercer um efeito na VFC em diferentes escalas de frequências.

Em adição à atividade simpática eferente, a oscilação da força da banda de baixa frequência é resultado de vários fatores, como a responsividade cardiovascular dos órgãos-alvo, respiração, sensibilidade dos quimiorreceptores, sensibilidade dos baroreceptores e atividade simpática aferente. Todos eles devem apresentar-se substancialmente alterados em pacientes com doenças cardiovasculares (GUZZETTI *et al.*, 2002).

Segundo Notarius e Floras (2001), a análise da força espectral da VFC tem a vantagem de ser uma ferramenta de simples utilização e caráter não-invasivo, capaz de acessar as mudanças dinâmicas do controle autonômico da frequência cardíaca. Em resumo, ela utiliza a análise do domínio da frequência para identificar oscilações superimpostas que contribuem para as variações da FC. Já que o nódulo sino-atrial está sob controle do sistema nervoso autônomo, é pensado que o estudo deste comportamento oscilatório pode identificar a ocorrência de ações autonômicas sobre o coração.

Nozdrachev e Shcherbatykh (2001), afirmam que o método de investigação da VFC através da análise espectral das séries de intervalos RR tem se tornado cada vez mais popular. Este método mostra a distribuição da frequência da força num espectro geral da frequência cardíaca. Segundo estes autores, a análise espectral abre novas oportunidades para a investigação dos centros do sistema nervoso autônomo, pois as flutuações da frequência cardíaca são causadas por ações de estruturas cerebrais que regulam o coração. Entretanto, as então chamadas contribuições para a VFC são mais indicativas do poder de modulação da flutuação autonômica do que da intensidade do tráfico do nervo simpático cardíaco, particularmente em condições patológicas como a IC.

A variabilidade da FC encontra-se diminuída em pacientes com IC e a interpretação destes resultados é de grande importância, já que uma variância RR diminuída é, quase como regra, atribuída a uma atividade vagal diminuída. Um envolvimento simultâneo da modulação simpática e vagal, levando a uma redução da responsividade do equilíbrio simpato-vagal, oferece uma explicação alternativa para a diminuição da variância em pacientes com IC. A interpretação patofisiológica da redução na variabilidade pode auxiliar no entendimento das implicações clínicas de tal observação (GUZZETTI *et al.*, 2001).

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva foram estudados por Guzzetti *et al.* (2005), cujos resultados mostraram que pacientes pertencentes à classe II (NYHA) apresentaram um aumento normalizado do componente de baixa frequência da variabilidade RR, um marcador de atividade simpática. Foi observado um aumento do equilíbrio simpato-vagal com predominância simpática.

Enquanto um grande número de parâmetros invasivos e não invasivos têm sido utilizados para a identificação de pacientes com risco elevado de piora da falência cardíaca, os parâmetros clínicos e arrítmicos têm um baixo poder preditivo para eventos súbitos. As

avaliações da VFC têm se mostrado eficientes no provimento de informações prognósticas independentes em pacientes com ICC (GUZZETTI *et al.*, 2005).

O aumento da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) tem sido descrito como um fator independente de risco para morte cardíaca súbita em muitos estudos. A base desta relação é desconhecida e supostamente deve-se à redução da atividade parassimpática, podendo também estar relacionada aos efeitos terapêuticos de bloqueadores beta-adrenérgicos em pacientes com doença cardíaca coronária. Enquanto alguns estudos sugerem que mudanças na atividade autonômica são uma indicação comum de fibrilação atrial, alterações observadas sugerem um aumento da atividade parassimpática (TERECHTCHENKO *et al.*, 2003).

Estes resultados são semelhantes aos obtidos num estudo conduzido por Mortara e Tavazzi (1996), no qual afirmam que a IC está associada a uma ativação simpática elevada, porém os mecanismos responsáveis por este fenômeno permanecem incertos. Os possíveis mecanismos incluem um aumento das influências excitatórias e uma diminuição das influências inibitórias, ligadas a um mecanismo central. Entretanto, foi sugerido que um aumento das influências excitatórias a partir dos quimiorreceptores musculares e quimiorreceptores carotídeos por si só não seria suficiente para desencadear a excitação neurohormonal na IC. O mecanismo principal parece estar relacionado à diminuição das influências inibitórias devido a anormalidades na modulação do barorreflexo pela circulação.

Quando comparamos os valores de LF entre os grupos IAH<30 e IAH>30, a relação foi estatisticamente significativa, confirmando que o grupo IAH>30 obteve valores de LF bem maiores que o grupo IAH<30, mostrando uma atividade aumentada do SNS, e segundo Floras (2003), estes sofrem aumentos significativos da PA e FC, desestabilizando a função cardíaca. Todos os pacientes apresentaram um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, com ativação do sistema nervoso simpático.

A fase de sono sem os movimentos rápidos dos olhos, denominada N-REM é um período de repouso cardiovascular, onde a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica diminuem devido a um declínio da atividade nervosa simpática muscular e ao aumento do tônus vagal eferente. Entretanto, durante os eventos respiratórios do sono do tipo apnéia, a inibição tônica da atividade simpática pelos receptores pulmonares cessa, enquanto a hipóxia progressiva e a hipercapnia aumentam a descarga simpática, através da estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Os despertares decorrentes do evento apnéico são acompanhados por intensos episódios de incremento da atividade simpática de origem cortical (FLORAS, 2003).

O período pós-apnéico imediato é caracterizado pela hiperpnéia e por aumentos significativos da PA e FC. Nos pacientes com apnéia obstrutiva e ou apnéia central do sono estes ciclos de hipoventilação e ou apnéias e hiperventilação expõem o coração e a circulação a centenas de oscilações patológicas da flutuação simpática central, dos valores de pressão parcial dos gases sanguíneos, da pressão arterial, da resistência periférica e da frequência cardíaca ao longo da noite. Assim, indivíduos com distúrbios respiratórios relacionados ao sono associados a um coração insuficiente, que é particularmente vulnerável aos efeitos tóxicos do excesso de catecolaminas, estão expostos a um efeito do controle adrenérgico 24 horas por dia. Não é surpreendente o fato de que a presença dos distúrbios respiratórios do sono tem efeitos adversos independentes sobre a taxa de mortalidade na ICC (FLORAS, 2003).

Os estudos de Yamashita *et al.* (2004), revelaram que, em pacientes com doenças cardíacas, a atividade aumentada do sistema nervoso simpático está associada a elevações da taxa de mortalidade devido à morte súbita, arritmia letal e infarto do miocárdio. Em pacientes com hipertensão essencial, complicações provocadas pela apnéia do sono podem também elevar a atividade nervosa simpática e promover o desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose.

A elevação prolongada da atividade do sistema nervoso simpático pode contribuir tanto para o declínio progressivo da função contrátil do miocárdio como para um pior prognóstico associado à IC de várias maneiras. O aumento da ação simpática sobre a circulação periférica pode ocasionar efeitos adversos como a vasoconstrição, promovendo retenção de sódio. As conseqüências adversas da elevação prolongada da atuação adrenérgica sobre o coração incluem os efeitos tóxicos diretos da norepinefrina sobre os miócitos cardíacos, a facilitação do desenvolvimento de arritmias ventriculares no miocárdio susceptível e alterações da função beta-adrenorreceptora (KAYE *et al.*, 1995).

Em nosso estudo, quando correlacionamos os valores de IAH com os valores de SNS e SNPS observamos uma correlação positiva moderada em ambos ($R=0,7$ e $R=0,5$, respectivamente), o que nos permite afirmar, segundo os estudos já citados, que estes sofrem maior risco de agravamento da doença cardíaca.

De acordo com Floras (2002), a ativação simpática na ICC está intimamente ligada à progressão da doença e a conseqüências adversas. A manutenção contemporânea da ICC recai sobre três estratégias anti-adrenérgicas, baseadas na hipótese de que intervenções que se opõem à atividade simpática excessiva podem melhorar os sintomas e o prognóstico.

Na primeira estratégia, a atuação simpática central excessiva sobre o coração e regiões periféricas pode ser reduzida através da normalização da pressão cardíaca, pela abolição dos eventos respiratórios do tipo apnéia obstrutiva com o emprego da pressão positiva aérea contínua (CPAP) ou através da atenuação dos reflexos simpatoexcitatórios atividade pelo exercício muscular por condicionamento físico. Apesar de serem racionais, tais investigações ainda não provaram aumentar o índice de sobrevivência.

Entretanto, os estudos mais recentes (USUI *et al.*, 2005), indicam que o tratamento de pacientes portadores de IC com SAOS coexistente por CPAP noturno tem o potencial de melhorar a função sistólica do ventrículo direito, via vários mecanismos e, de melhorar

também o prognóstico destes pacientes, com SAOS leve a severa. Comparados aos pacientes portadores de IC com padrões respiratórios normais durante o sono, aqueles com SAOS estão expostos aos efeitos adversos provenientes da atividade simpática central sobre o coração e a circulação, já comprometidos, durante o sono e a vigília.

Skobel *et al.* (2005), realizaram um estudo cujos resultados mostraram que os distúrbios respiratórios relacionados ao sono exercem um grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes portadores, sendo que o próprio distúrbio do sono contribui significativamente para ao aparecimento de síndromes depressivas em pacientes com ICC crônica estável.

15 CONCLUSÕES

15 CONCLUSÕES

Após a realização de nosso estudo, em um grupo de 13 pacientes portadores de distúrbios do sono associados à insuficiência cardíaca, podemos inferir algumas conclusões:

As atividades nervosas simpática e parassimpática (LF e HF) apresentam uma correlação positiva com o índice de massa corporal (IMC).

As atividades nervosas simpática e parassimpática (LF e HF) apresentam uma correlação positiva com o índice de apnéia/hipopnéia (IAH).

O índice de massa corporal (IMC) apresenta uma correlação positiva com o índice de apnéia/hipopnéia (IAH).

Os dados obtidos neste estudo, confirmaram as afirmações de estudos prévios, indicando um nível elevado de atividade simpática em pacientes portadores de SAOS associada à IC.

A utilização do software Somnologica da polissonografia Embla, destinado à análise da VFC, se mostrou uma ferramenta eficaz na identificação dos níveis de atividade do sistema nervoso autônomo de pacientes portadores de SAOS associada à IC.

O fato dos resultados apresentados neste trabalho confirmarem o que é descrito na literatura, caracteriza que a análise da VFC através do software Somnologica, consiste em um método eficaz e não invasivo, para a identificação de alterações na atividade do sistema nervoso autônomo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, B. L.; ANDO, S.; NOTARIUS, C. F.; RONGEN, G. A.; FLORAS, J. S. Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure. **Circulation**, v. 99, p. 1810-1815, 1999.

AIDLEY, D. J. **The physiology of excitable cells**. 4. ed, New York:Cambridge University, 1998. 228p.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders, 2 ed.: Diagnostic and coding manual. **American Academy of Sleep Medicine**, p.33-77.2005.

ANDREAS, S. Periodic respiration in patients with heart failure. **Clinical Investigation**, v. 71, p. 281-285, 1993.

ANDREAS, S.; HAGENAH, G.; MÖLLER, C.; WERNER, G. S.; KREUZER, H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 78, p. 1260-1264, 1996.

ANDREAS, S. Nocturnal insights in chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 20, p. 1140-1141, 1999.

ANDREAS, S. Central sleep apnea and chronic heart failure. **Sleep**, v. 23, n. 4, p. 220- 223, 2000.

ARORA, R.; KRUMMERMAN, A.; VIJAYARAMAN, P.; ROSENGARTEN, M.; SURYADEVARA, V. Heart rate variability and diastolic heart failure. Comment in: **Pacing Clinical Electrophysiology**, v. 27, n. 3, p. 299-303, 2004.

BAHAMMAM, A.; DELAIVE, K.; RONALD, J. R.; MANFREDA, J.; ROOS, L.; KRYGER, M. H. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. **Sleep**, v. 22, n. 6, p. 740-747, 1999.

BAKER, T. L. Introduction to sleep and sleep disorders. In: BAKER, T. L. **The Medical Clinics of North America**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1985. p. 1123-1152.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Physiology**. 4. ed. New York: Mosby, 1998. 11431p.

BORNE, P.; OREN, R.; ABOUASSALY, C.; ANDERSON, E.; SOMERS, V. K. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 81, p. 432-436, 1998.

BRADLEY, T. D.; FLORAS, J. S. Pathophysiological interactions between sleep apnea and congestive heart failure. In: BRADLEY, T. D.; FLORAS, J. S. **Sleep apnea implications in cardiovascular and cerebrovascular disease**. New York: Marcel Dekker Inc, 2000. p. 385-414.

BRADLEY, T. D.; TKACOVA, R.; HALL, M. J.; ANDO, S.; FLORAS, J. S. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnea in human heart failure. **Clinical Science**, v. 104, p. 231-238, 2003.

BRUSCH, C.; FANFULLA, F.; TRAVERSI, E.; PATRUNO, V.; CALLEGARI, G.; TAVAZZI, L.; RAMPULLA, C. Identification of chronic heart failure patients at risk of Cheyne-Stokes respiration. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 54, n. 4, p. 319-324, 1999.

CARNEY, P. R.; BERRY, R. B.; GEYER, J. D. **Clinical Sleep Disorders**. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 506p.

CHOKROVERTY, S. An overview of sleep. In: CHOKROVERTY, S. **Clinical Companion to Sleep Disorders Medicine**. 2 ed., Boston: Butter Worth Heinemann, 2000, p. 1-20.

CHUA, T. P.; PONIKOWSKI, P.; WEBB-PEPLOE, K.; HARRINGTON, D.; ANKER, S. D.; PIEPOLI, M.; COATS A. J. S. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. **European Heart Journal**, v. 18, p. 480-486, 1997.

CHUGH, S. S.; CHUA, T. P.; COATS A. J. S. Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: friend and foe. **American Heart Journal**, v. 132, p. 900-904, 1996.

COLUCCI, W. S.; BRAUNWALD, E. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. 5 ed, São Paulo: Roca, 1999. p. 418-446. v.1.

CONSENSO BRASILEIRO EM RONCO E APNÉIA DO SONO. I Consenso em ronco e apnéia do sono. **Latin American Sleep Journal**, v. 2, S. 1, 2001.

CRIPPS, T.; ROCKER, G.; STRADLING, J. Nocturnal hypoxia and arrhythmias in patients with impaired left ventricular function. **British Heart Journal**, v. 68, p. 382-386, 1992.

DAGANOU, M.; DIMOPOULOU, I.; ALIVIZATOS, P. A.; TZELEPIS, G. E. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Heart**, v. 81, p. 618-620, 1999.

DEMENT, W. C. A personal history of sleep disorders medicine. **J Clin Neurophysiol.**, v. 7, n. 1, p. 17-47, 1990.

DEMENT, W. C. The study of human sleep: a historical perspective. **Thorax**, v. 53, n. 3, p. 2-7, 1998.

DINNER, D. S. Review of Sleep Disorders. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 7, n. 1, p. 2, 1990.

DRAGER, L. F.; LADEIRA, R. T.; BRANDÃO-NETO, R. A.; LORENZI-FILHO, G.; BENSEÑOR, I. M.. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica – evidências atuais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 8, n. 5, p. 531-536, 2002.

FABER, J. La respiration de Cheyne-Stokes chez l'adulte. **Rev Mal Resp**, v. 8, p. 3-12, 1991.

FLORAS, J. S. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. **Acta Physiol Scand**, v. 177, p. 391-398, 2003.

FOLDVARY-SCHAEFER, N.; BAE, C. J. Normal human sleep. In: CARNEY, P. R.; BERRY, R. B.; GEYER, J. D. **Clinical Sleep Disorders**. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 29-37.

FRANZINI, C. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. p.193-204.

GILLIS, A. M. Sleep and the Heart. **Sleep**, v.16, n. 6, p. 511-512, 1993.

GOTTLIEB, D. J.; WHITNEY, C. W.; BONEKAT, W. H.; IBER, C.; JAMES, G. D.; LEBOWITZ, M.; JAVIER NETO, F.; ROSENBERG, C. E. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 159, p. 502-507, 1999.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Insuficiência Cardíaca. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 245-253.

GUYTON, A.C.; HALL, J. E **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 639p.

GUZZETTI, S.; LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; BORRONI, E.; PORTA, A.; MORTARA, A.; MALLIANI, A. Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 26, p. 357-362, 2005.

GUZZETTI, S.; SPYROU, N.; ROSEN, S. D.; MEZZETTI, S.; MARTINOLI, E.; FOALE, R. A.; CAMICI, P. G. Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction. **Basic Res Cardiol**, v. 97, p. 97-104, 2002.

GUZZETTI, S.; MAGATELLI, R.; BORRONI, E.; MEZZETTI, S. Heart rate variability in chronic heart failure. **Autonomic neuroscience: basic and clinical**, v. 90, p.102-105, 2001.

HALL, M. J.; XIE, A.; RUTHERFORD, R.; ANDO, S.; FLORAS, J. S.; BRADLEY, D. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 154, p. 376-381, 1996.

HANLY, P. J.; ZUBERI-KHOKHAR, N.; GRAY, R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. **Chest**, v.104, p. 1079-1084, 1993.

HANLY, P. J.; ZUBERI-KHOKHAR, N. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, p. 272-276, 1996.

HAYWARD, L. F.; NORMAN, W. F. The neurobiology of sleep. In: CARNEY, P. R.; BERRY, R. B.; GEYER, J. D. **Clinical Sleep Disorders**. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 38-55.

JAVAHERI, S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact and treatment. **Sleep**, v. 19, n. 10, p. S229-S231, 1996.

JAVAHERI, S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. **N Engl J Med**, v. 341, p. 949-954, 1999.

JAVAHERI, S. Prevalence and prognostic significance of sleep apnea in heart failure. In: BRADLEY, T. D.; FLORAS, J. S. **Sleep apnea implications in cardiovascular and cerebrovascular disease**. New York: Marcel Dekker, 2000. p. 415-433.

JAVAHERI, S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. **Clinics in Chest Medicine**, v. 24, p. 207-222, 2003.

KAYE, D. A.; LEFKOVITS, J.; JENNINGS, G. L.; BERGIN, P.; BROUGHTON, A.; ESLER, M. D. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 26, p. 1257-1263, 1995.

KAREMAKER, J. M.; LIE, K. I. Heart rate variability: a telltale of health or disease. **European Heart Journal**, v. 21, p. 435-437, 2000.

KENCHAIHAH, S.; NARULA, J.; VASAN, R. S. Risk factors for heart failure. **The Medical Clinics of North America**, v. 88, p. 1145-1172, 2004.

KRACHMAN, S.; CRINER, G. J. Hypoventilation syndromes. **Clinics in Chest Medicine**, v. 19, n. 1, p. 139-155, 1998.

KRYGER, M. H. Sleep and heart failure. **Eur Resp J**, v. 3, p. 1103-1104, 1990.

KRYGER, M. H.; HANLY, P. J. Cheyne-Stokes respiration in cardiac failure. **Sleep and Respiration**, p. 215-226, 1990.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; MORTARA, A.; CAPOMOLLA, S.; FEBBO, O.; FERRARI, R.; FRANCHINI, M.; GNEMMI, M.; OPASICH, C.; RICCARDI, P. G.; TRAVERSI, E.; COBELLI, F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden death in chronic heart failure patients. **Circulation**, v. 107, p. 565-570, 2003.

LANFRANCHI, P. A.; BRAGHIROLI, A.; BOSIMINI, E.; MAZZUERO, G.; COLOMBO, R.; DONNER, C. F.; GIANNUZZI, P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. **Circulation**, v.99, p. 1435-1440, 1999.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios – conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

LEUNG, R. S. T.; FLORAS, J. S.; LORENZI-FILHO, G.; RANKIN, F.; PICTON, P.; BRADLEY, D. Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, p. 1534-1539, 2003.

LIEBER, C.; MOHSENIN, V. Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 65, p. 39-50, 1992.

LIPKIN, D. P. sleep-disordered breathing in chronic stable heart failure. **The Lancet**, v. 354, p. 531-532, 1999.

LOMBARDI, F.; MORTARA, A. Heart rate variability in cardiac heart failure. **Heart**, v. 80, p.213-214, 1998.

LORENZI-FILHO, G.; RANKIN, F.; BIES I.; BRADLEY T. D. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in patients with heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 1490-498, 1999.

MALFATTO, G.; BRANZI, G.; GRITTI, S.; SALA, L.; BRAGATO, G.; PEREGO, G. B.; LEONETTI, G.; FACCHINI, M.. Different baseline sympathovagal balance and cardiac autonomic responsiveness in ischemic and non-ischemic congestive heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 3, p.197-202, 2001.

MALIANI, A.; MONTANO, N. Emerging role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. **Hypertension**, v. 39, p. 63-68, 2002.

MANCIA, G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, p. 347-349, 1993.

MORTARA, A.; BERNARDI, L.; PINNA, G.; SPADACINI, G.; MAESTRI, R.; DAMBACHER, M.; MULLER, C.; SLEIGHT, P.; TAVAZZI, L.; ROSKAMM, H.; FREY, A. W. Alterations of breathing in chronic heart failure: clinical relevance of arterial oxygen saturation instability. **Clinical Science**, v.91, n. 2, p. 72-74, 1996.

MORTARA, A.; TAVAZZI, L. Prognostic implications of autonomic nervous system analysis in chronic heart failure: role of heart rate variability and baroreflex sensitivity. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 23, p. 265-275, 1996.

NAUGHTON, M. T. Sleep disorders in patients with congestive heart failure. **Curr Opin Pulm Med**, v. 9, p. 453-458, 2003.

NAUGHTON, M.T.; BENARD, D.; TAM, A.; RUTHERFORD, R.; BRADLEY T. D. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. **Am Rev Respir Dis**, v.148, p. 330-38, 1993.

NAUGHTON, M. T.; BRADLEY T. D. Sleep apnea in congestive heart failure. **Clinics in Chest Medicine**, v. 19, n. 1, p. 99-113, 1998.

NAUGHTON, M. T. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. **Thorax**, v. 53, p. 514-518, 1998.

NETZER, N.; ELIASSON, H.; NETZER, C.; KRISTO, D. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults. **Chest**, v. 120, n. 2. p. 625-633, 2001.

NEWTON, G. E.; TONG, J. H.; SCHOFIELD, S. M.; BAINES, A. D.; FLORAS, J. S.; PARKER, J. D. Dioxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 28, n. 1, p. 155-161, 1996.

NISHIME, E. O.; LIU, L. C.; COULTER, T. D.; GASSLER, J. P.; DINNER, D. S.; MILLS, R. M. Heart failure and sleep-related breathing disorders. **Cardiology in Review**, v. 8, n. 4, p. 191-201, 2000.

NOTARIUS, C. F.; FLORAS, J. S. Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. **Europace**, v. 3, p. 29-38, 2001.

NOZDRACHEV, A. D.; SHCHERBATYKH, Y. V. Modern methods of functional studies of the autonomic nervous system. **Human Physiology**, v. 27, n. 6, p. 732-737, 2001.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, 583 p.

QUARANTA, A. J.; D' ALONZO, G. E.; KRACHMAN, S. L. Cheyne Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. **Chest**, v.111, p. 467-73, 1997.

ROSENWINKEL, E.T.; BLOOMFIELD, D.M.; ARWADY, M.A.; GOLDSMITH, R.L. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. **Cardiol Clin**, v.19, n. 3, p. 369-387, 2001.

SALO, T. M.; JULA, A. M.; PIHA, J. S.; KANTOLA, I. M.; PELTTARI, L.; RAUHALA, E.; METSÄLÄ, T. H.; JALONEN, J. O.; VOIPIO-PULKKI, L.; VIKARI, J. S. A. Comparison of autonomic withdrawal in men with obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, and neither condition. **Am J Cardiol**, v. 85, p. 232-238, 2000.

SCHMIDT, H.B.; WERDAN, K.; MÜLLER-WERDAN, U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. **Curr Opin Crit Care**, v. 7, n. 5, p. 314-322, 2001.

SKOBEL, E.; NORRA, C.; BREUER, C.; HANRATH, P.; STELLBRINK, C. Impact of sleep-related breathing disorders on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. **The European Journal of heart Failure**, v. 7, p. 505-511, 2005.

SMITH, R. P.; VEALE, D.; PÉPIN, J. L.; LÉVY, P. A. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. **Sleep Med Rev**, v. 2, n. 2, p. 69-92, 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 72, s. I, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 79, s.4, 2002.

SOMERS, V. K.; DYKEN, M. E.; ALLYN, M. L.; ABBOUD, F. M. sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. **N Engl J Med**, v. 328, p. 303-307, 1993.

SOMERS, V. K.; DYKEN, M. E.; CLARY, M. P.; ABBOUD, F. M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. **J Clin Invest**, v.96, p. 1897-1904, 1995.

STAUB, N. C. O sistema respiratório. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 487-551.

TAITEISHI, O.; MOCHIZUKI, S.; MACHIDA, K. Oxygen desaturation and heart rate variability due to Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure patients. **Biomed Pharmacother**, v.56, p. 345s-348s. 2002.

TERECHTCHENKO, L.; DORONINA, S. T.; POCHINOK, E. M.; RIFTINE, A. Autonomic tone in patients with supraventricular arrhythmia associated with mitral valve prolapse in young men. **Pace**, v. 26, n. II, p. 444-446, 2003.

The Criteria Committee of the New York Heart Association. **Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels**. New York: A Little Brown, American Heart Association. 1994.

THE REPORT OF AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE SLEEP-Related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep**, v. 22, n. 5, p. 667-689, 1999.

TKACOVA, R.; NIROUMAND, M.; LORENZI-FILHO, G.; BRADLEY, D. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure. **Circulation**, v. 103, p. 238-243, 2001.

TRANG, H.; BOUREGHDA, S.; LESKE, V. sleep desaturation: comparison of two oximeters. **Pediatric Pulmonology**, v. 37, p. 76-80, 2004.

TREMEL, F.; PÉPIN, J. L.; VEALE, D.; WUYAM, B.; SICHÉ, J. P.; MALLION, J. M.; LEVY, P. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute

left ventricular failure and medically treated over two months. **European Heart Journal**, v. 20, p. 1201-1209, 1999.

TRINDER, J.; MERSON, R.; ROSENBERG, J. I.; FITZGERALD, F.; KLEIMAN, J.; BRADLEY, D. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes Respiration in patients with heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 808-813, 2000.

USUI, K.; BRADLEY, T. D.; SPAAK, J.; RYAN, C. M.; KUBO, T.; KANEKO, Y.; FLORAS, J. S. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, p. 2008-2011, 2005.

VELLUTI, R. A. Fisiologia do Sono. In: REIMÃO, R. **Sono: estudo abrangente**. 2 ed., São Paulo: Atheneu, 1996. p.1-19.

VERRIER, R. L.; HARPER, R. M.; HOBSON, J. A. Cardiovascular physiology: Central and autonomic regulation. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 3 ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. p. 179-191.

VERRIER, R. L.; MITTLEMAN, M. A. Sleep related cardiac risk. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 3 ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. p. 997-1013.

VIEIRA, S. Teste *t*. In: VIEIRA, S. **Introdução à Bio Estatística**. 3.ed. Rio de Janeiro : Editora Campus, 1980.p. 121 – 124.

WILCOX, I.; MCNAMARA, S. G.; WESSENDORF, T.; WILLSON, G. N.; PIPER, A. J.; SULLIVAN, C. E. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. **Thorax**, v. 53, n. 3, p.33-36, 1998.

WOODSON, B. T.; BRUSKY, L. T.; SAURAJEN, A.; JARADEH, S. Association of autonomic dysfunction and mild obstructive sleep apnea. **Otology Head Neck Surg**, v.130, n. 6, p. 643-648, 2004.

YAMASHIRO, Y.; KRYGER, M. H. Review: Sleep in heart failure. **Sleep**, v. 16, n. 6, p. 513-523, 1993.

YAMASHITA, J.; NOMURA, M.; UCHARA, K.; NAKAYA, Y.; UEMURA, E.; IGA, A.; SAWA, Y.; NISHIKADO, A.; SAITO, K.; ITO, S. Influence of sleep apnea on autonomic nervous activity and QT dispersion in patients with essential hypertension and old myocardial infarction. **Journal of Electrocardiology**, v. 37, n. 1, 2004.

ANEXOS

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVAP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVAP**CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo n.º L100/2003/CEP, sobre "*Estudo do sono e da mecânica respiratória em pacientes portadores da respiração de cheyne Stokes associada a insuficiência cardíaca congestiva*", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Luís Vicente F. Oliveira, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi **aprovado** por esta Comissão de Ética em Pesquisa.

São José dos Campos, 21 de novembro de 2003



PROF. DR. LANDULFO SILVEIRA JUNIOR
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Univap.

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

**CONSENTIMENTO FORMAL DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO INTITULADO:
“ESTUDO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO ATRAVÉS DA ANÁLISE DA
VARIABILIDADE CARDÍACA EM PACIENTES PORTADORES DE
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO ASSOCIADOS À INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA”.**

Eu, _____,
portador do R.G. nº _____, voluntariamente concordo em participar de um estudo científico nos termos do projeto proposto pelo Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D, da Universidade do Vale do Paraíba – Univap.

A pesquisa tem por finalidade realizar uma avaliação clínica, analisar o sistema nervoso autônomo através da análise da variabilidade cardíaca, levando-se em consideração o índice de apnéia/hipopnéia e a insuficiência cardíaca, através do exame de polissonografia basal noturna completa. A avaliação clínica será realizada junto ao Serviço de Cardiologia da Clínica Cardioclin/Policlin, na cidade de São José dos Campos - SP. A polissonografia basal noturna completa será realizada no Laboratório de Distúrbios do Sono da Universidade do Paraíba-Univap, durante a noite.

As informações obtidas serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha expressa autorização por escrito. As informações, assim obtidas poderão ser usadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando minha privacidade.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou foram lidas para mim. Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão de participar nesse estudo, e ficaram claros quais os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo.

Declaro que obtive as informações de forma apropriada e, assino livre e voluntariamente o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação do estudo.

São José dos Campos, ____ de _____ de 2005.

Participante: _____

Orientador:

Pesquisadora:

Prof. Dr. Luís Vicente F. de Oliveira

Gêrda Coelho e Silva