

PAULO DE TARSO GUERRERO MÜLLER

**AVALIAÇÃO MUSCULAR E CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA LEVE/MODERADO COM
NORMOXEMIA OU HIPOXEMIA LEVE DIURNA E DESSATURAÇÃO
NOTURNA SEM SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

CAMPO GRANDE, 2008

PAULO DE TARSO GUERRERO MÜLLER

**AVALIAÇÃO MUSCULAR E CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA LEVE/MODERADO COM
NORMOXEMIA OU HIPOXEMIA LEVE DIURNA E DESSATURAÇÃO
NOTURNA SEM SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação multiinstitucional em Ciências da Saúde – convênio Rede Centro-Oeste UnB/UFMG/UFMS, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas
Co-orientador: Prof. Dr. José Alberto Neder

CAMPO GRANDE, 2008

BANCA EXAMINADORA

Presidente:

Titulares:

***Schlaf ist Hineinkriechen des
Menschen in sich selbst.***

Christian Friedrich Hebbel, 1839.

[O sono é um rastejar do homem dentro de sí mesmo]

DEDICATÓRIA

Para Daniel, Ludmila e Pedro.

AGRADECIMENTOS

Após concluir um trabalho, olhamos para trás e sentimos a grandeza das pessoas que dele participaram, anônimas, solitárias e solidárias na consumação do esforço, da tarefa bem realizada.

Meu desejo é, em primeiro lugar, render gratidão aos pacientes que se submeteram a tantos questionamentos, exames, testes de esforço e uma solicitação insólita, pelo menos para eles, de sujeitarem-se a dormir fora de seu local habitual de repouso, enredados em fios e sensores, cânulas e eletrodos, com a finalidade de estudar seu sono.

Não posso deixar de fazer referência, e proclamar profunda dívida para com o residente da pneumologia Dr. Luiz Patusco, e com acadêmico Gustavo Barone, que passaram horas no laboratório de exercício nos apoiando na realização dos testes.

Com as técnicas do laboratório de sono (Aline e Priscila) e o colega Neurologista Dr. Marcílio Delmondes não me sinto menos endividado, pois as noites que passaram em claro no laboratório de sono buscando os melhores resultados nos testes foram cruciais nos resultados.

Agradeço profundamente aos colegas do laboratório, especialmente à Dra. Iza Keiko Hirai Akamine e à técnica Petronilha Ferreira dos Santos, que coletaram e realizaram os testes bioquímicos e hematológicos.

Aos colegas pneumologistas, Dr. Pedro Nango Dobashi, Dra. Ilizabeti Donati, Dra. Lilian Andries e ao Dr. Carlos Geraldo, às técnicas Geisa e Jussara, além das secretárias Tereza e Ana, apresento minha imensa gratidão pelos momentos em que me suportaram na realização deste trabalho.

Finalmente, em especial, sou imensamente grato ao Prof. Dr. Ricardo Aydos e demais professores do curso de pós-graduação, e ao desprendimento e acolhimento do Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas que, do Brasil central, nos tutelou com sabedoria e grande inteligência na realização deste trabalho, bem como ao Prof. Dr. José Alberto Neder, que gentilmente aceitou a co-orientação desta tarefa acadêmica.

RESUMO

Realizamos um estudo transversal, incluindo 21 pacientes com DPOC no estágio leve/moderado, divididos em um grupo dessaturador noturno e outro não-dessaturador noturno, sem SAOS. Estudamos inicialmente a amostra total, para caracterizar seus componentes funcionais respiratórios, de exercício e sono. Os grupos foram analisados quanto às diferenças na função pulmonar, capacidade de exercício, variáveis de polissonografia, força periférica e força muscular respiratória. Os grupos não diferiram quanto à capacidade de exercício, força muscular esquelética periférica e força muscular respiratória. Houve forte correlação estatística positiva entre a PI_{max} % predito e a saturação média no sono do grupo dessaturador. Os ajustes ventilatórios, metabólicos e hemodinâmicos também foram semelhantes ($p > 0,05$ para todos), embora o grupo dessaturador tenha mostrado um ajuste da PAD_{max} dependente da saturação média noturna ($p < 0,0001$). Os grupos diferiram estatisticamente quanto ao número de pacientes com PCR acima do normal ($p < 0,05$), com o grupo dessaturador contendo significativamente mais pacientes com PCR acima dos níveis normais. O grupo dessaturador apresentou níveis de hemoglobina no sangue estatisticamente menores do que o grupo não-dessaturador ($p < 0,05$). As evidências deste estudo favorecem um efeito de inflamação sistêmica de baixo grau causado por dessaturação noturna (independente da PaO_2 diurna), mas a capacidade de exercício, por cicloergometria, não foi significativamente afetada por dessaturação leve noturna.

Palavras-chaves: Sono, Doença pulmonar obstrutiva crônica, Dessaturação, Exercício.

ABSTRACT

We carried out a transversal study which included 21 patients with mild/moderate COPD, divided into a nocturnal desaturator and a nocturnal non-desaturator group without OSA. We first studied the total sample, to characterize its respiratory functional components, sleep and exercise. We analyzed the pulmonary function, polysomnography variables, peripheral strength and respiratory muscular strength of the groups. There were no differences concerning exercise capacity, peripheral muscular strength and respiratory muscular strength among the groups. There was a strong positive statistical correlation between the predicted PI_{max} % and mean nocturnal saturation in the desaturator group. The ventilatory, metabolic and hemodynamic adjustments were also alike ($p > 0,05$ for all groups), although the desaturator group featured a DAP_{max} adjustment connected to mean nocturnal desaturation ($p < 0,0001$). The number of patients with above normal CRP statistically differed among groups ($p < 0,05$). There were more patients with this characteristic in the desaturator group. The desaturator group presented statistically lower serum hemoglobin levels if compared to the non-desaturator group ($p < 0,05$). The evidences found in this study favor low level systemic inflammation caused by nocturnal desaturation (diurnal PaO_2 regardless) but the exercise capacity in cycloergometry was not significantly affected by mild nocturnal desaturation.

Keywords: Sleep, Chronic obstructive pulmonary disease, Desaturation, Exercise.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Valores antropométricos do grupo estudado e dividido em dessaturadores (D) e não-dessaturadores (ND).....	67
TABELA 2 – Frequência de gêneros, escore MRC, tabagismo e uso/não uso de corticóide inalatório para o grupo total, dessaturadores (D) e não-dessaturadores (ND).....	68
TABELA 3 – Provas de função pulmonar para pacientes no grupo total (n=21) e nos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	71
TABELA 4 – Variáveis de polissonografia do grupo total (n=21) e dos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	72
TABELA 5 - Variáveis metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas no exercício máximo realizado no teste de exercício cardiopulmonar para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	72
TABELA 6 – Saturação da hemoglobina no sono, exercício e gasometria em repouso, para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	78
TABELA 7 – Correlação linear significativa estatisticamente entre algumas variáveis avaliadas no estudo para o grupo total (n=21).....	80
TABELA 8 – Correlação linear significativa estatisticamente entre algumas variáveis avaliadas no estudo para o grupo total (n=21).....	81
TABELA 9 – Correlações lineares estatisticamente significativas entre variáveis de saturação no sono e variáveis de função pulmonar e exercício para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	82
TABELA 10 – Correlações parciais para W_{max} (watts) e FC_{max} (bpm).....	82
TABELA 11 – Hematimetria dos pacientes no grupo total (n=21) e nos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).....	86
TABELA 12 – Características dos estudos sobre capacidade de exercício nos pacientes com SAOS.....	104

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Distribuição dos escores MRC 1 e 2 na população estudada (n=21) por estágio da doença DPOC (estágio I e II) e por grupo de estudo (D e ND).....	69
FIGURA 2 - Tendência da FC(bpm) em relação ao V_{O_2} para o grupo D (linha descontínua) e ND (linha contínua).....	73
FIGURA 3 - Tendência da pressão arterial sistólica em relação ao V_{O_2} para o grupo D (linha descontínua) e grupo ND (linha contínua).....	74
FIGURA 4 - Tendência da pressão arterial diastólica em relação ao V_{O_2} para o grupo D (linha descontínua) e grupo ND (linha contínua).....	75
FIGURA 5 - Tendência da ventilação minuto em relação ao V_{O_2} para o grupo D (linha descontínua) e grupo ND (linha contínua).....	76
FIGURA 6 - Motivo da interrupção do exercício cicloergométrico por grupo de paciente D ou ND: CG: cansaço geral; P: cansaço nas pernas; D: dispnéia intolerável.....	77
FIGURA 7 - Diferença na CIVM (KgF) entre os grupos D e ND.....	79
FIGURA 8 - Correlação entre a PI_{max} % predito e SpO_2med para o grupo D.....	83
FIGURA 9 - Correlação entre PAD_{max} e SpO_2med para o grupo D.....	84
FIGURA 10 – Distribuição da PCR entre os grupos D e ND ($p < 0,05$). A linha tracejada representa o limite entre os valores normais e elevados.....	85

PRINCIPAIS SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS – American thoracic society
bpm – Batimentos cardíacos por minuto
BTPS – *Body, temperature and pressure standats*
CI – Capacidade inspiratória
CIVM – Contração isométrica voluntária máxima
CO₂ - Dióxido de carbono (gás carbônico)
CPAP – *Continuous positive airways pressure*
CPT – Capacidade pulmonar total
CRF – Capacidade residual funcional
CSI – Corticosteróide inalatório
CV – Capacidade vital
CVF – Capacidade vital forçada
CVI – Capacidade vital inspiratória
CVL – Capacidade vital lenta
D – Grupo dessaturador
DN – Dessaturação noturna
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTFP – Diretrizes para testes de função pulmonar
ECA – Enzima conversora da angiotensina
EEG – Eletroencefalografia
FC_{max} – Frequência cardíaca máxima no exercício
FLP – Facilitação de longo prazo
GOLD – *Global iniciative for obstructive lung disease*
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HD – Hiperinsuflação dinâmica
He – Gás hélio
HI – Hipóxia intermitente
HIC – Hipóxia intermitente crônica
IAH – Índice de apnéia e hipopnéia
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IM – Índice de microdespertares
IMC – Índice de massa corporal
Lac – Lactato
LFA – Limitação ao fluxo aéreo
LS – Latência do sono
mcg – Microgramas
MCLG – Massa corporal livre de gordura
mL – Mililitros
MPP – Movimentos periódicos das pernas
MRC – *Medical research council*
N₂ – Nitrogênio molecular
ND – Grupo não-dessaturador

NREM – *Non rapid eyes movements*
PaCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAD_{max} – Pressão arterial diastólica no pico do exercício
PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAS_{max} – Pressão arterial sistólica no pico do exercício
PCR – Proteína C reativa
PE_{max} – Pressão expiratória máxima
PI_{max} – Pressão inspiratória máxima
REM – *Rapid eyes movements*
RLO – Radicais livres do oxigênio
SAOS – Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SaO₂ – Saturação arterial da hemoglobina no sangue (por gasometria)
SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SpO₂basal – Saturação periférica digital da hemoglobina basal no sono
SpO₂med – Saturação periférica digital da hemoglobina média no sono
SpO₂min – Saturação periférica digital da hemoglobina mínima no sono
SpO₂pico – Saturação periférica digital da hemoglobina no pico do exercício
SpO₂rep – Saturação periférica digital em repouso da hemoglobina (antes do exercício)
SHAM CPAP – CPAP “placebo”
TC6 – Teste da caminhada de seis minutos
TECP – Teste de exercício cardiopulmonar
V'/Q' - Relação entre ventilação e perfusão pulmonar
TTS – Tempo total de sono
V'E – Volume minuto
VEFI – Volume expirado forçado no primeiro segundo
V'O₂pico - Consumo de oxigênio no pico do exercício
VR – Volume residual
W_{max} – Potência máxima alcançada no exercício, em watts

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica.....	20
2.2 DPOC e exercício.....	24
2.3 DPOC e musculatura respiratória.....	27
2.4 DPOC e inflamação sistêmica.....	29
2.5 Efeitos da hipoxemia crônica sobre a capacidade de exercício em pacientes com DPOC.....	30
2.6 DPOC e sono.....	32
2.7 Efeitos da dessaturação noturna.....	36
2.7.1 <u>A dessaturação noturna na SAOS</u>	37
2.8 Modelos experimentais de hipoxemia intermitente.....	39
3 OBJETIVOS.....	40
3.1 Objetivos gerais.....	40
3.2 Objetivos específicos.....	40
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	42
4.1 Critérios de inclusão.....	42
4.2 Critérios de exclusão.....	43
4.3 Protocolo de pesquisa.....	43
4.4 Formulário de sono.....	45
4.5 Espirometria e volumes pulmonares.....	45
4.5.1 <u>Estatuta</u>	46

4.5.2 <u>Peso</u>	46
4.5.3 <u>Índice de massa corporal</u>	46
4.5.4 <u>ATPS</u>	47
4.5.5 <u>Técnica</u>	47
4.5.5.1 <u>Capacidade vital forçada</u>	47
4.5.5.2 <u>Capacidade vital lenta</u>	48
4.5.6 <u>Determinação dos volumes pulmonares</u>	49
4.6 <u>Gasometria</u>	50
4.6.1 <u>Técnica da coleta</u>	50
4.6.2 <u>Gasometria</u>	51
4.7 <u>Proteína C reativa</u>	51
4.7.1 <u>Curva de calibração</u>	52
4.7.2 <u>Mensuração da PCR no soro</u>	52
4.7.3 <u>Valores utilizados</u>	52
4.8 <u>Polissonografia</u>	53
4.8.1 <u>Sala de preparo</u>	53
4.8.2 <u>Polissonógrafo</u>	54
4.8.3 <u>Eletrodos</u>	55
4.8.3.1 <u>Eletroencefalograma</u>	55
4.8.3.2 <u>Eletrooculograma</u>	55
4.8.3.3 <u>Eletromiograma</u>	55
4.8.3.4 <u>Eletrocardiograma</u>	55
4.8.3.5 <u>Termistor</u>	56
4.8.3.6 <u>Cintas elásticas</u>	56

4.8.3.7 <u>Microfone laríngeo</u>	56
4.8.3.8 <u>Sensor de decúbito</u>	56
4.8.4 <u>Oximetria de pulso</u>	56
4.8.5 <u>Calibração do polígrafo e calibração biológica</u>	57
4.8.6 <u>Início e final do exame</u>	57
4.8.7 <u>Estágios do sono</u>	58
4.9 <u>Contração Isométrica voluntária máxima (dinamometria)</u>	59
4.10 <u>Medida das pressões respiratórias máximas</u>	59
4.10.1 <u>Pressão inspiratória máxima</u>	60
4.10.2 <u>Pressão expiratória máxima</u>	60
4.11 <u>Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)</u>	61
4.11.1 <u>Calibração dos analisadores de gases</u>	61
4.11.2 <u>Calibração de volume</u>	62
4.11.3 <u>Protocolo de teste</u>	62
4.11.4 <u>Eletrocardiografia (ECG) e oximetria no exercício</u>	62
4.11.5 <u>Realização do teste</u>	63
4.11.6 <u>Término do teste</u>	63
4.12 <u>Lactato</u>	64
4.12.1 <u>Técnica (pré e pós-exercício)</u>	64
4.13 <u>Análise estatística</u>	65
5 <u>RESULTADOS</u>	66
5.1 <u>Antropometria</u>	66
5.2 <u>Características dos pacientes</u>	67

5.2.1 <u>Distribuição dos pacientes quanto aos critérios MRC e GOLD por grupo de pacientes</u>	67
5.3 Provas de função pulmonar	69
5.4 Polissonografia	70
5.5 Teste de exercício cardiopulmonar	70
5.5.1 <u>Frequência cardíaca no exercício</u>	73
5.5.2 <u>Pressão arterial sistólica no exercício</u>	74
5.5.3 <u>Pressão arterial diastólica no exercício</u>	75
5.5.4 <u>Ventilação minuto no exercício</u>	76
5.5.5 <u>Interrupção do exercício cicloergométrico</u>	77
5.6 Variáveis de oximetria e gasometria arterial	78
5.7 Contração isométrica voluntária máxima	79
5.8 Correlações estatísticas entre algumas variáveis no grupo total (n=21)	80
5.9 Correlações entre saturação média e mínima no sono e diversas variáveis estudadas	81
5.10 Proteína C reativa	85
5.11 Hematimetria	86
6 DISCUSSÃO	87
6.1 Antropometria e características gerais	88
6.2 Provas de função pulmonar	90
6.3 Sono	92
6.4 Capacidade de exercício e força periférica	96
6.5 Capacidade de exercício e dessaturação noturna	99
6.6 Ajustes hemodinâmicos no exercício e dessaturação noturna	122

6.7 Dessaturação noturna e níveis de PCR.....	127
6.8 Dessaturação noturna e células sanguíneas.....	131
7 CONCLUSÕES.....	134
REFERÊNCIAS.....	137
ANEXO 1.....	148
ANEXO 2.....	149
APÊNDICE 1.....	150
APÊNDICE 2.....	151
APÊNDICE 3.....	152

1 INTRODUÇÃO

O sono é tradicionalmente associado com repouso, restauração e descanso, onde o metabolismo atinge os valores mais baixos, especialmente no sono NREM. Por outro lado, o exercício é o apogeu do estresse cardiopulmonar, e o metabolismo oxidativo pode aumentar até 100 vezes (NEDER, 2003).

Qual a relação entre o sono e o estresse cardiovascular no exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)? Quais os efeitos sistêmicos da dessaturação noturna nestes pacientes? São questões não respondidas.

A avaliação dos distúrbios respiratórios no sono é importante para os pneumologistas, mas as consequências destes distúrbios estão muito longe de serem completamente esclarecidas, especialmente na dessaturação noturna sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Em estudo recente, 99% dos pneumologistas canadenses declararam que a dessaturação da hemoglobina noturna em pacientes com DPOC é um problema clinicamente relevante e 81% destes interpretam rotineiramente dados de oximetria noturna (LACASSE, 2007).

Esta preocupação com a dessaturação noturna neste grupo de pacientes provavelmente sofreu forte influência de dois aspectos que foram inicialmente estudados: a hipertensão pulmonar, impulsionada pelo editorial do Prof. Block intitulado *The Origins of Cor Pulmonale* (BLOCK, 1979), que chegava a sugerir fosse a dessaturação noturna a causa do cor pulmonale, e a redução da mortalidade com a oxigenioterapia.

Nosso objetivo no presente estudo é abrir novos horizontes nesta área, buscando saber se a dessaturação noturna pode alterar a capacidade de exercício e a força muscular periférica, modular a resposta inflamatória sistêmica e os ajustes centrais no exercício.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sofrido constantes modificações em sua definição, em vista da sua heterogeneidade clínico-patológica e recentes avanços no conhecimento da sua fisiopatologia e imunopatogenia. Provavelmente ainda sofrerá outras modificações, pois a sua definição ainda não está ligada intrinsecamente a sua etiopatogenia, ao contrário da maioria das doenças conhecidas.

A definição mais aceita atualmente provém do projeto *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)* : “uma doença prevenível e tratável, caracterizada por limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é usualmente progressiva e está associada a resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases nocivos, primariamente decorrentes do tabagismo. Embora a DPOC afete os pulmões, ela também produz importantes consequências sistêmicas” (GOLD, 2006).

Entre os efeitos sistêmicos relacionados a DPOC, citam-se aumento do gasto energético basal, composição corporal alterada, perda de massa muscular, alterações cardiovasculares e do sistema nervoso, além de efeitos sobre os músculos esqueléticos e sobre a medula óssea (AGUSTÍ, 2005). Os potenciais mecanismos associados a estes efeitos sistêmicos são a inflamação brônquica, o sedentarismo e inatividade, a hipóxia tecidual, além de características genéticas e o próprio hábito tabágico (AGUSTÍ, 2005). Entretanto, estágios iniciais da DPOC (estágio I/II GOLD) não são caracteristicamente afetados pelo sedentarismo, inatividade e muito menos por hipoxemia diurna. Por isso, provavelmente outros mecanismos podem estar envolvidos nas fases iniciais da DPOC.

O estágio I (leve) da doença é caracterizada por limitação leve ao fluxo aéreo ($VEF1/CVF < 0,7$, $VEF1 > 80\%$ do predito) e sintomas de tosse crônica e produção de escarro, que podem estar ausentes. Neste estágio o indivíduo geralmente não suspeita que tem função pulmonar anormal. No estágio II (moderado) da doença ($VEF1/CVF < 0,7$, $50\% < VEF1 < 80\%$) há agravamento da limitação ao fluxo aéreo, aparecimento de falta de ar que tipicamente aparece aos esforços e também tosse e escarro podem estar presentes. Neste estágio o paciente tipicamente procura o médico durante uma exacerbação ou por causa dos sintomas (GOLD, 2007).

Alterações anátomopatológicas características da DPOC são encontradas nas vias aéreas proximais e periféricas, bem como no parênquima e na vasculatura pulmonares. Essas alterações incluem inflamação crônica e distúrbios estruturais resultantes de repetida injúria e reparo. A inflamação no trato respiratório dos pacientes com DPOC parece ser uma amplificação da resposta inflamatória normal do trato respiratório a irritantes crônicos como a fumaça do cigarro. O mecanismo desta amplificação não é conhecido mas parece ser geneticamente determinado. A inflamação do pulmão é ainda amplificada pelo estresse oxidativo e excesso de proteinases no pulmão (GOLD, 2007).

A DPOC é uma doença de importante prevalência em todo o mundo. Uma estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) feita pelo *Global Burden of Disease Project* estima em mais de 2,5 milhões de mortes ao ano, que é o mesmo número para a AIDS/HIV (WOUTERS, 2007).

Um estudo de prevalência recente, denominado *Burden of Lung Disease Initiative* (BOLD), feito em 12 cidades ao redor do mundo, detectou uma prevalência entre 11,4% e 26,1% para o estágio I da doença. Para os estágios II/III/IV juntos foi encontrado uma

prevalência média de 10,1% (Erro padrão 7,9), sendo 11,8% para o sexo masculino e 8,5% para o feminino (WOUTERS, 2007).

A DPOC está associada a inúmeros fatores de risco, e não somente ao tabagismo, apesar deste ser o fator mais fortemente ligado ao aparecimento da doença. A relação gene/ambiente parece ser importante, especialmente nas formas graves e geneticamente determinada da doença, como na deficiência de α_1 - antitripsina, a principal inibidora das serina proteases. A exposição ocupacional a poeiras nocivas inaladas, segundo a *American Thoracic Society* (GOLD, 2007) pode ser causa de 10% a 20% de sintomas e redução funcional compatíveis com DPOC. Poluição ambiental, gênero, infecção e situação socioeconômica são outros fatores de risco descritos.

Sabemos também que a doença está fortemente associada a outras morbidades, como a depleção muscular, doença cardiovascular, depressão, redução de massa magra, osteopenia e infecções respiratórias crônicas. Estes fatores contribuem para a alta ocorrência de mortalidade precoce nos pacientes com DPOC (CALVERLEY, 2007). Mortes em indivíduos com a doença, no entanto, são freqüentemente atribuídas a outras causas que não DPOC. Por exemplo, em um estudo prospectivo de coorte em DPOC estágios III/IV, 31,5% morreram de causas pulmonares, 23,9% de câncer de pulmão, 13% de causas cardiovasculares e 31,5 de outras causas (CALVERLEY, 2007).

A DPOC está também associada a insuficiência cardíaca crônica em mais de 20% dos casos, e com osteoporose em mais de 70% dos mesmos. Além disto, mais 50% dos pacientes tem um ou mais componentes da síndrome metabólica (FABBRI, 2007).

Potencialmente, o mecanismo comum pelo qual os principais fatores de risco como o tabagismo, a hiperlipidemia, obesidade e a hipertensão levam à doença crônica é a presença de certo grau de inflamação sistêmica. Existe atualmente uma tendência, em vista da grande

sobreposição de doenças crônicas à DPOC, de que, em pacientes acima de quarenta anos de idade, com história de tabagismo acima de 10 maços-ano, que desenvolve anormalidades clínicas e funcionais compatíveis com DPOC o diagnóstico de doença não fique restrito a DPOC. Deve haver uma busca ativa por sinais e sintomas que indiquem desordem do tipo inflamatória sistêmica crônica, com descrição detalhada de anormalidades clínicas e funcionais do sistema respiratório, cardiovascular e metabólico (FABBRI, 2007).

Uma proposta recente, neste sentido, é a de fazer um diagnóstico de síndrome inflamatória sistêmica crônica, que seria firmado uma vez que o paciente tivesse pelo menos três dos seis seguintes componentes da síndrome: (i) Idade maior que 40 anos, (ii) tabagista de mais de 10 maços-ano, (iii) DPOC, (iv) insuficiência cardíaca crônica, (v) síndrome metabólica e (vi) aumento de proteína C reativa (PCR) (FABBRI, 2007).

Em que pese a presença de todas estas co-morbidades, a DPOC é considerada atualmente uma afecção tratável. Assim é que medicamentos como os inibidores de fosfodiesterase, anticolinérgicos de última geração (com pronunciados efeitos broncodilatadores e até anti-inflamatórios), beta-agonistas (de longa duração com grande efeito sobre a hiperinsuflação), antibióticos, corticosteróides inalatórios, e terapias não farmacológicas (especialmente a reabilitação pulmonar), deram novo alento a esta doença antes negligenciada e considerada como tendo uma evolução inexorável associada a uma dependência socialmente aceita.

2.2 DPOC e exercício

Considerando que a definição operacional de exercício mais aceita é a de “qualquer deslocamento do corpo que implique em aumento do gasto energético acima do nível de repouso” (NEDER, 2003), os pacientes com DPOC são particularmente afetados, pois já apresentam aumento do gasto energético basal em repouso. Os pacientes com DPOC tem uma capacidade de exercício menor do que controles da mesma idade e sexo, com menor distância percorrida em 6 minutos, menor consumo máximo de oxigênio e menor carga nos testes de exercício (PITTA, 2005; HEIJDR, 2003), porém apresentam força periférica (força não-relacionada diretamente à ventilação pulmonar) relativamente preservada, comparável à força de controles normais, na maioria dos casos (ATS, 1999).

Esta menor capacidade de exercício reflete-se em uma menor atividade física relacionada a atividades da vida diária, como andar, deitar, sentar, trabalhar em casa ou fora de casa, como foi demonstrado por questionários de atividade e por acelerômetros (PITTA, 2005).

A realização de atividades de sustentação da vida, atividades físicas de rotina e exercícios mais intensos são amplamente limitados pela dispnéia nestes pacientes, na dependência da gravidade da doença e de outros fatores como o descondicionamento físico e a presença de co-morbidades.

Do ponto de vista fisiopatológico, o aumento da complacência dos pulmões na DPOC, por perda da composição elástica, leva a um reajuste do volume de relaxamento do sistema respiratório a um nível mais alto do que o normal. Isto tem sido chamado de hiperinsuflação pulmonar estática (O'DONNELL, 2007). Em pacientes com limitação ao fluxo aéreo (LFA) durante a respiração de repouso espontânea, a capacidade residual

funcional (CRF) é dinamicamente determinada e é mantida a um nível acima do volume de relaxamento determinado em repouso (estaticamente) do sistema respiratório. A expiração passiva, em conjunto com constantes de tempo diferentes entre as unidades alveolares, são insuficientes para permitir que a CRF decline a seu volume de relaxamento normal, resultando em um fenômeno chamado de *air trapping*, eventualmente com hiperinsuflação pulmonar nos casos mais graves.

O efeito negativo da hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HPD) aguda durante o exercício se deve a: (i) a HPD leva a aumento da carga elástica limiar nos músculos inspiratórios, assim aumentando a carga e o custo de oxigênio da respiração; (ii) a HPD resulta em uma fraqueza muscular inspiratória funcional por encurtamento máximo das fibras musculares do diafragma e outros músculos respiratórios; (iii) a HPD reduz a habilidade do volume corrente se expandir adequadamente durante o exercício, e isto leva a limitação mecânica precoce da ventilação; (iv) em alguns pacientes, esta limitação mecânica à expansão do volume corrente no cenário de uma grave alteração V'/Q' pode levar a retenção de CO_2 e dessaturação da hemoglobina durante o exercício; (v) por fim, a HPD afeta adversamente a função cardíaca (O'DONNELL, 2007).

A hiperinsuflação pulmonar dinâmica é um determinante importante da capacidade de exercício em estágios mais avançados da doença, onde tem um papel provavelmente mais efetivo em determinar distância caminhada e consumo máximo de oxigênio. Em um estudo recente, após 5 anos de seguimento de pacientes com DPOC, somente os estágios III/IV tiveram redução significativa de distância caminhada em 6 minutos (CASANOVA, 2007), indicando que os pacientes em estágios I/II, apesar de ter maior perda de capacidade funcional (VEF1) em 5 anos, tiveram relativamente preservada sua capacidade exercício sub-máximo avaliado pelo TC6, em média. Os mesmos autores especulam que o maior

declínio anual da capacidade de exercício pode dever-se, além da HPD, à maior descondicionamento físico, maior inflamação sistêmica e maior número de co-morbidades.

Embora exista concordância entre os autores sobre uma menor capacidade de exercício medida pelo TC6 e $V'O_{2máx}$ entre os pacientes com DPOC (especialmente nos estágios II/III e IV) comparados aos indivíduos normais, a relação entre força periférica e TC6 e $V'O_{2máx}$ é discordante na literatura. Tanto é assim que autores encontraram correlação estatística significativa e positiva (BERNARD, 1998) entre força do quadríceps e distância caminhada, e entre a força de contração isométrica voluntária máxima de membro superior e o teste de caminhada de seis minutos (NAKAMURA, 2004), enquanto outros não encontraram correlação significativa entre estas variáveis (MALAGUTI, 2004).

No mesmo caminho, recentemente, após correção matemática das variáveis de força isocinética por técnica de escalonamento, comprovou-se que para uma mesma área de secção transversal de massa magra comparativa entre pacientes com DPOC e controles, os pacientes tem significativa redução da força periférica (MALAGUTI, 2004). Este parece ser um avanço significativo na compreensão da perda funcional, indicando que a perda funcional não se deve somente a fatores clássicos como descondicionamento físico e perda de massa magra, mas que existe uma disfunção muscular própria da doença (miopatia).

Em relação aos pacientes no estágio I/II, existem poucos estudos focados em sua capacidade de exercício e força periférica. Foi detectado menor *endurance* de quadriceps neste grupo de pacientes comparado a controles normais (CORONELL, 2004). Pacientes no estágio I da doença tem capacidade de exercício semelhante a controles normais e no estágio II há significativa redução da capacidade de exercício (PINTO-PLATA, 2007).

2.3 DPOC e musculatura respiratória

Na DPOC o diafragma é alvo de inúmeras disfunções. Por um lado há aumento da resistência das vias aéreas, que por sua vez impõe uma carga de trabalho aumentada para o ato da respiração. Por outro lado, a hiperinsuflação resulta em um diafragma fora de sua posição de máxima vantagem mecânica anatômica, alterando suas relações de comprimento/tensão. Em outras palavras, o músculo tem que trabalhar mais duro e numa posição geométrica desvantajosa.

Para complicar, há alteração de trocas gasosas e redução da perfusão nas fibras musculares. Anormalidades nutricionais, estresse oxidativo sistêmico, drogas, comorbidades e envelhecimento juntam-se a este panorama adverso.

Embora os pacientes desenvolvam menor força inspiratória do que indivíduos normais, isto parece ser devido mais a diferenças nos volumes pulmonares, uma vez que quando são testados para prova de força em grandes volumes pulmonares, comparados aos indivíduos normais, são capazes de desenvolver até mais força inspiratória. Porém, estudo de fibras isoladas do diafragma mostram menor capacidade de gerar força em pacientes com DPOC grave (GEA, 2007).

A conseqüência de todas estas alterações é que a taxa de trabalho da musculatura respiratória nos pacientes com DPOC é 10 a 12 vezes maior que em indivíduos saudáveis em repouso e muito maior no exercício (SCANO, 2006).

Outra característica da musculatura respiratória é sua profunda resistência a fadiga, ao contrário da musculatura periférica. Isto parece dever-se a uma adaptação no tipo de fibras musculares, com tendência a uma proporção maior de fibras lentas, oxidativas e mais resistentes (Tipo I), apesar de menor capacidade de gerar força isoladamente, comparadas às

fibras tipo IIa. Esta adaptação explica a ampla resistência à fadiga da musculatura respiratória.

A musculatura respiratória sofre, como a musculatura periférica, forte influência do equilíbrio oxidativo/anti-oxidativo. A principal fonte de radicais livres nos tecidos é a atividade da cadeia respiratória mitocondrial. A produção de radicais pode ser modulada por nível de atividade, suprimento sanguíneo e a presença de mediadores inflamatórios (CASADEVALL, 2007).

Em modelo animal, demonstrou-se níveis moderados de estresse oxidativo, especialmente naqueles animais submetidos a alta carga de trabalho respiratório. Este estresse pode produzir lesão muscular respiratória, o que implica em disfunção muscular. No entanto, parece que os músculos respiratórios são mais resistentes ao estresse oxidativo (GEA, 2007).

Um outro fator que tem sido envolvido na disfunção dos músculos respiratórios é a atividade inflamatória local e sistêmica. Nos últimos anos tem sido evidenciado que pacientes com DPOC tem níveis plasmáticos aumentados de PCR, fibrinogênio, e citocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6), e interleucina 8 (IL-8), além de alterações em diferentes células inflamatórias circulantes. Neutrófilos de pacientes com DPOC, por exemplo, tem quimiotaxia aumentada e maior capacidade de proteólise extracelular quando estimulada (GEA, 2007).

Salientamos que a musculatura respiratória pode ser um determinante importante na dessaturação noturna em pacientes com DPOC. Nos casos com a doença em estágios mais graves, foi demonstrado correlação estatística importante e positiva entre a pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$ % predito) e a saturação média e saturação mínima durante o sono (HEIJDR, 1995), e o treinamento da musculatura respiratória centrado em 60% da

PI_{máx} após 10 semanas mostrou redução estatisticamente significativa da dessaturação noturna (HEIJDRÁ, 1996).

2.4 DPOC e inflamação sistêmica

A associação de DPOC com inúmeras alterações extra-pulmonares, como a caquexia, fraqueza muscular, osteoporose, insuficiência cardíaca e arritmias, doença isquêmica coronariana e depressão, levantaram a suspeita nos últimos anos de um mecanismo comum que levasse a estas associações. A evidência mais atual implica a presença de inflamação sistêmica como o elo possível entre estas morbidades (TKÁK, 2007).

De forma interessante, a gravidade da DPOC modifica o risco para estas manifestações extra-pulmonares. Pacientes com DPOC leve/moderado mais freqüentemente apresentam morbidades cardiovasculares e câncer de pulmão. Nos estágios mais avançados há predomínio de doença muscular, osteoporose e caquexia (TKÁK, 2007).

Na verdade, a inflamação sistêmica é um apanágio das doenças crônicas e está presente na insuficiência cardíaca, na artrite reumatóide e no câncer, além da DPOC. Todas estas doenças tem em comum certa depleção e fraqueza muscular, e modelos experimentais de doença crônica mostram implicações de efeitos mediados por citocinas, particularmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Entretanto, estes achados são discordantes no tocante a aumento de TNF-alfa no músculo de pacientes com DPOC (LANGEN, 2007). Porém, estudo recente demonstra níveis aumentados de TNF-alfa em biópsias de músculos intercostais comparados a controles (LANGEN, 2007). O papel desta citocina é complexo, e dependendo da sua concentração local, de efeitos combinados com outros fatores, o TNF-alfa pode ter efeitos tanto na regeneração e diferenciação muscular como na

atrofia e fraqueza muscular (LANGEN, 2007). Aguardam-se estudos de biomarcadores que possam indicar uma intervenção moduladora sobre esta citocina no sentido de favorecer seu efeito regenerador na musculatura dos pacientes com DPOC.

Por outro lado, a PCR está frequentemente aumentada em pacientes com DPOC, independentemente do tabagismo e pode ter seus níveis diminuídos pelo uso de corticóide inalatório. Há também um aumento de células CD8+ e CD4+ no sangue periférico de pacientes com DPOC (RABE, 2007).

Além disso, o tabagismo é um fator importante na inflamação sistêmica que se instala progressivamente nestes pacientes. O tabagismo aumenta a contagem de neutrófilos circulantes e causa seqüestro dos mesmos nos capilares pulmonares, por diminuir sua deformabilidade. Também tem efeito estimulatório direto sobre a produção de granulócitos na medula óssea, provavelmente por liberação de fator estimulante de colônia liberado por macrófagos.(MACNEE, 2005).

2.5 Efeitos da hipoxemia crônica sobre a capacidade de exercício em pacientes com DPOC.

O efeito crônico da hipoxemia sobre a musculatura esquelética e a capacidade de exercício em pacientes com DPOC provém de estudos paralelos com indivíduos submetidos a hipóxia de altitude e também de estudos em pacientes com DPOC.

Indivíduos normais expostos a hipóxia de alta altitude por períodos de meses demonstram efeitos deletérios da hipóxia sobre a musculatura esquelética, como redução da força e da *endurance*, atrofia muscular e reduzida atividade enzimática oxidativa do ciclo de krebs observado por meio de biópsias (COUILLARD, 2005).

Já foi observada correlação positiva entre o grau de hipoxemia em repouso diurna e o número de fibras musculares tipo I, e que a *endurance* de quadriceps correlacionou-se significativamente com a PaO₂ basal; a suplementação de oxigênio melhora o metabolismo aeróbio e a produção de adenosina trifosfato (ATP) (COUILLARD, 2005).

Na mesma linha de raciocínio, foi comprovado que a PaO₂ nos pacientes com DPOC correlacionou-se significativamente com o nível de produtos secundários ao estresse oxidativo dosados no plasma. No entanto, apesar de existir correlação significativa da PaO₂ com a *endurance* de quadriceps, Koechlin et al. (2005) não conseguiram demonstrar diferença na *endurance* comparando um grupo hipoxêmico e outro não-hipoxêmico com as mesmas características demográficas, de função pulmonar e força periférica.

A hipoxia crônica também está associada a disfunção do sistema nervoso autonômico em pacientes com DPOC (CHEN, 2006), assim como alterações precoces na função cardíaca estão presentes em condições de hipóxia diurna leve, sem causar modificação no desempenho sistólico do coração (VONK-NOORDERGRAAF, 2004).

A hipoxemia crônica também pode ser um fator importante na vasoconstrição arteriolar pulmonar e até mesmo no remodelamento dos vasos pulmonares, levando à hipertensão pulmonar (PAK, 2007). Estas alterações na vasculatura pulmonar, sistema autônomo, tipo de fibras musculares e mecanismo enzimático oxidativo de musculatura esquelética, além de alterações cardíacas e endoteliais, poderiam ser, em conjunto, fatores que determinariam uma menor capacidade de exercício nestes pacientes, além de suas limitações ventilatórias e do descondicionamento.

2.6 DPOC e sono

Os pacientes com DPOC apresentam propensão para complicações no controle de uma ventilação pulmonar adequada durante o sono. Podem apresentar variados graus de dessaturação noturna (DN) principalmente quando associado a apnéia obstrutiva e/ou central, piorando sua condição de pneumopata.

Os períodos mais graves de dessaturação noturna ocorrem durante o sono REM (*Rapid Eyes Moviments*). Porém, dessaturação relacionada ao sono não é específico do sono REM e pode estar presente também no sono NREM, mas estas quedas na saturação são menos acentuadas e sua duração geralmente é mais limitada durando apenas alguns minutos (WEITZEMBLUM, 2004) .

Existe correlação estreita e bem definida entre a dessaturação noturna e o grau de hipoxemia diurna. Os pacientes que são mais hipoxêmicos durante o período acordado são, em geral, os que tem hipoxemia mais grave durante o sono. Em trabalho recente, Zanchet e col. (2006) encontraram correlação entre variáveis de função pulmonar, PaO_2 e saturação diurna com a saturação média noturna, mas após teste de regressão logística a única variável preditora de dessaturação noturna foi a saturação diurna. Os autores também encontraram correlação entre saturação no exercício e saturação média durante o sono.

Episódios de dessaturação noturna são geralmente observados em pacientes com DPOC mais grave e com significativa hipoxemia diurna. Porém, estudos já observaram episódios de dessaturação em 24 a 45% de pacientes com $PaO_2 > 60$ mmHg durante o dia, incluídos alguns pacientes normoxêmicos. Assim, episódios de DN significativa ocorrem em pacientes com DPOC e normoxemia ou hipoxemia diurna leve (WEITZEMBLUM, 2004) .

Os mesmos autores apontam que a PaO_2 diurna seria o melhor preditor da DN neste grupo de pacientes ($PaO_2 > 60$ mmHg), e que, por estarem numa faixa da curva de hemoglobina em que amplas variações da PaO_2 não se acompanham de amplas variações da saturação (platô), outros fatores importantes poderiam contribuir para a DN, como uma menor resposta ventilatória ao aumento da $PaCO_2$, a presença de disfunção muscular respiratória e o fenótipo *blue and bloater* (WEITZEMBLUM, 2004).

Independente dos fatores acima propostos, dois mecanismos intrínsecos da fisiologia respiratória seriam os principais determinantes da piora da hipoxemia diurna durante o sono: uma hipoventilação alveolar e alterações na relação ventilação/perfusão (V'/Q').

A hipoventilação alveolar seria o principal mecanismo, pelo menos durante o sono REM. A ventilação minuto ($V'E$) diminui durante o sono em todos os estágios, comparado à $V'E$ durante o período de vigília em indivíduos normais. Por isso, uma ventilação mais comprometida não é inesperada para os pacientes com DPOC. Esta ocorrência já foi comprovada por medidas da $PaCO_2$ transcutânea ou por medidas do $V'E$ durante o sono nestes pacientes (WEITZEMBLUM, 2004).

Os mecanismos de hipoventilação alveolar provavelmente são diferentes no sono NREM e sono REM. No sono NREM a ventilação alveolar diminui provavelmente devido a redução na taxa metabólica basal, no *drive* ventilatório e aumento na resistência das vias aéreas superiores. Por outro lado, no sono REM há intensa redução do *drive* ventilatório, com redução da capacidade de resposta do centro respiratório à hipóxia e/ou hipercapnia. Além disso, há intensa hipotonia dos músculos posturais incluindo os músculos intercostais, além de outros músculos acessórios da respiração. Em pacientes com hiperinsuflação, o diafragma está em desvantagem mecânica, contribuindo pouco para a ventilação, e neste

momento também os músculos que deveriam aumentar sua contribuição para a ventilação estariam hipotônicos (WEITZEMBLUM, 2004).

Outro mecanismo importante seria o comprometimento importante na relação V'/Q' . Este mecanismo foi sugerido para explicar porque alguns pacientes tem DN com queda da PaO_2 e uma $PaCO_2$ estável ou mesmo ligeiramente aumentada, de maneira desproporcional, que não seria possível explicar somente por hipoventilação alveolar. Esta alteração é explicada por diminuição da capacidade residual funcional, que ocorre em indivíduos normais durante o sono, e que seria mais intensa nos pacientes, pois haveria um fechamento das pequenas vias aéreas nas zonas dependentes do pulmão, diminuindo a relação V'/Q' nestas zonas (WEITZEMBLUM, 2004). Este fato foi confirmado em estudo recente sobre ventilação pulmonar no sono de indivíduos normais, onde se confirmou redução da ventilação nas zonas dependentes, mas com um aumento da ventilação (porém não totalmente compensatória) nas zonas ventrais do tórax em posição supina durante o sono (APPELBERG, 2007).

Estudos mais elegantes foram conduzidos em pacientes com DPOC. Quando a $V'E$ foi medida com pneumotacógrafo durante o sono, junto com medida da saturação periférica, pacientes com DPOC grave tinham aproximadamente 20% menos oxigenação durante o sono NREM e 40% de redução na oxigenação durante o sono REM comparado ao estado acordado. Esta alteração deve-se primariamente a redução do volume corrente (GAY, 2004).

Outro estudo foi realizado com “pulmão de aço” modificado para funcionar como um pletismógrafo para medida dos volumes durante o sono. Os autores estudaram 5 pacientes com DPOC grave, e não encontraram modificações nos volumes ou resistências de vias aéreas inferiores, sugerindo que modificações na relação V'/Q' não seriam tão

importantes. Eles confirmaram redução da V'E de aproximadamente 35% durante o sono REM, devido a redução do volume corrente. Seu achado mais importante foi relacionado a um aumento de 165% na resistência de vias aéreas superiores durante o sono NREM e 264% no sono REM. Associado a isto, observou-se redução de 39% na força gerada pelos músculos respiratórios, medida com balão esofágico (GAY, 2004).

Outro distúrbio que pode complicar a evolução da DPOC é a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAOS). Este distúrbio é caracterizado por recorrentes episódios de obstrução de vias aéreas superiores, e está associado com reduções da ventilação, resultando em recorrentes despertares e episódios de dessaturação da hemoglobina durante o sono (PATIL, 2007).

É provável que uma combinação de resistência aumentada nas vias aéreas superiores e distúrbios nos controles neuromusculares sejam os mecanismos centrais na fisiopatologia desta doença. Por exemplo, em um grupo de pacientes com SAOS, um terço na variabilidade da gravidade da doença foi atribuída a variações na carga mecânica e em dois terços dos pacientes a mecanismos neuromusculares (PATIL, 2007).

A associação de SAOS e DPOC é conhecida como síndrome da sobreposição. Estima-se que, em uma população de pacientes com SAOS, é possível que ocorra esta combinação em 8,6% a 11% dos casos (ZANCHET, 2004). Os estudos demonstram que a chance de ocorrer SAOS em uma população de pacientes com DPOC não é maior do que na população em geral (WEITZEMBLUM, 2004).

Pacientes com a síndrome de sobreposição tem risco maior de desenvolver insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar que os pacientes com SAOS puro. A hipoxemia noturna nestes pacientes é mais profunda do que no paciente com SAOS,

podendo ser um fator que precipita o aparecimento do *cor pulmonale* (WEITZEMBLUM, 2004).

2.7 Efeitos da dessaturação noturna

A hipoxemia intermitente acontece em várias situações na vida humana. Desde o nascimento, passando pela exposição a altas altitudes e durante voôs, durante o sono, especialmente nos pacientes com doenças neuromusculares, fibrose cística, doenças pulmonares crônicas, etc.

A primeira referência a episódios de dessaturação no sono em pacientes com DPOC vêm dos estudos de Robin (1956), em uma época na qual não se dispunha de oxímetros para monitoração e a observação provinha de múltiplas medidas da PaO₂ sanguínea durante o sono (gasometria).

A constatação de que os episódios de dessaturação eram acompanhados por aumentos coincidentes na pressão arterial pulmonar, estimulou muitos pesquisadores a estudar esta relação, especialmente porque havia suspeita de que a dessaturação noturna poderia estar ligada ao desenvolvimento do *cor pulmonale* nestes pacientes.

Uma dificuldade especial em avaliar os resultados dos diferentes estudos é a diferença na definição de dessaturação noturna não associada a SAOS. Enquanto alguns autores a definem como o tempo, em porcentagem, em que o paciente permanece durante o sono com saturação da hemoglobina abaixo de 90% (T90), outros a definem como uma queda, em relação à saturação basal de 4%, 5% e até 10% para alguns autores, por tempo de no mínimo 5 minutos.

Assim, os primeiros trabalhos voltaram-se para o estudo da hipertensão pulmonar. Em 2005, Zielinski publicou uma revisão sobre o assunto (ZIELINSKI, 2005). Os estudos se dividiam em evidências experimentais em animais e estudos em pacientes com DPOC. A conclusão do autor foi a de que a dessaturação noturna no homem produz somente uma pequena e provavelmente sem importância clínica alteração na hemodinâmica pulmonar. Já em animais, ficou amplamente comprovado que a hipoxemia intermitente causava hipertensão pulmonar. A conclusão do autor é que o rato não é um bom modelo para estudo, pois enquanto a hipoxemia intermitente estimula na cobaia uma proliferação tipo muscularização das artérias pulmonares, no ser humano a hipertensão pulmonar decorre mais de uma proliferação e fibroelastosis endotelial.

Após estes estudos sobre hipertensão pulmonar, os estudos sobre as consequências da dessaturação noturna não avançaram sobre outros possíveis efeitos em pacientes com DPOC, como a possibilidade de interferência na capacidade de exercício, efeito sobre as exacerbações e a inflamação sistêmica. Os estudos, por outro lado, concentraram-se em outros modelos de dessaturação noturna, como a SAOS , alta altitude e hipoxemia intermitente experimental em animais.

2.7.1 A dessaturação noturna na SAOS

A SAOS é atualmente considerada um fator de risco independente para a hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e está fortemente associada aos acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações no perfil lipídico. Há evidências também de ativação inflamatória sistêmica de baixo grau, hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial,

estresse oxidativo aumentado, anormalidades na coagulação sanguínea e disfunção metabólica (MACNICHOLAS, 2007).

Estudos recentes também comprovam comprometimento e disfunção de ventrículo esquerdo (DURSUOGLU, 2005; ALONZO-FERNÁNDEZ, 2005) na SAOS, bem como aumento de peroxidação lipídica, um marcador de lesão por isquemia-reperfusão, que é revertido pela utilização de terapia com CPAP (MINOGUCHI, 2006) e redução do nível de antioxidantes, também revertida após uso de CPAP (BARCELÓ, 2006).

Também foi detectada em pacientes com SAOS uma neuropatia periférica, identificada por estudos de condução nervosa (MAYER, 1999 ; LUDEMANN, 2001), mas não se sabe ao certo qual o impacto desta alteração sobre a capacidade de exercício dos pacientes.

Existe discordância na literatura quanto à alteração na capacidade de exercício dos pacientes com SAOS. Enquanto alguns autores encontraram redução significativa da capacidade de exercício medida por cicloergometria, especialmente do $V'O_{2máx}$ e carga imposta no exercício medida em watts (PAN, 2005; LIN, 2004; LIN, 2006; SCHLOSSER, 2006; VANUXEN, 1997) outros autores não conseguiram demonstrar redução da capacidade de exercício por cicloergometria em estudos controlados (BONANNI, 2004; KALETH, 2007; PRZYBYŁOWSKI, 2006). Alguns estudos, no entanto, não são controlados e incluem variados graus de SAOS, enquanto outros limitam o estudo a casos graves de SAOS.

Os estudos neste grupo de pacientes também incluem a avaliação de marcadores inflamatórios sistêmicos, como a PCR, interleucinas e produtos do metabolismo oxidativo.

2.8 Modelos experimentais de hipoxemia intermitente

A hipoxemia intermitente pode ser simulada experimentalmente alternando a ventilação em câmaras, ora com ar ambiente e ora com frações de oxigênio abaixo de 21%, simulando o que acontece nos episódios de dessaturação noturna em humanos.

Desta forma foi confirmada disfunção ventricular esquerda e estresse oxidativo exacerbado em ratos (CHEN, 2005) expostos a hipoxemia intermitente, disfunção e fadiga precoce de diafragma e músculo *soleus* de ratos expostos (MCGUIRE, 2002), aumento da fadiga muscular em cobaias, com aumento do hematócrito e aumento no peso do ventrículo direito (BRADFORD, 2003).

Mais recentemente foi observado que a hipoxemia intermitente está fortemente associada a resistência à insulina (LIYORI, 2007) e é capaz de induzir aterosclerose (SAVRANSKY, 2007), distúrbios metabólicos e estruturais, que poderiam também ocorrer, em princípio, em pacientes com DPOC e dessaturação noturna sem SAOS.

Hipóxia alveolar induzida por diminuição da fração inspirada de oxigênio resulta em uma rápida e disseminada resposta inflamatória no mesentério, músculo esquelético e cérebro, mas a persistência da hipóxia resulta em uma redução progressiva da resposta inflamatória em animais, indicando uma aclimatização do endotélio vascular a hipóxia prolongada. Recentemente foi comprovado, em elegante trabalho experimental, que a depleção de macrófagos alveolares (usando uma droga que leva a apoptose exclusiva de macrófagos) abole completamente esta resposta inflamatória sistêmica à hipóxia aguda, indicando que o macrófago alveolar é o "sensor" que reconhece a hipóxia alveolar e libera substâncias pró-inflamatórias (substâncias candidatas para este efeito estão sendo estudadas e as mais prováveis são a adrenomedulina ou a substância P) (GONZALEZ, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é conhecer os efeitos sistêmicos da dessaturação noturna não relacionada à SAOS em uma população com DPOC nos estágios iniciais da doença, além de traçar um perfil dos distúrbios respiratórios do sono nesta amostra de conveniência. Dentre os efeitos sistêmicos, destacamos os efeitos sobre a capacidade de exercício e força periférica da musculatura esquelética e força muscular respiratória e sobre os níveis de proteína C reativa.

3.2 Objetivos específicos

- (i) Estudar os efeitos da dessaturação noturna leve, em pacientes com DPOC leve/moderado, sobre a capacidade aeróbia e potência máxima, avaliadas pelo exercício cicloergométrico.
- (ii) Estudar comparativamente os ajustes hemodinâmicos, ventilatórios e metabólicos entre o grupo dessaturador e não-dessaturador noturno no exercício.
- (iii) Saber se a dessaturação noturna leve, neste grupo de pacientes, é capaz de reduzir significativamente a força periférica e a força gerada pelos músculos respiratórios.

- (iv) Comparar valores séricos da proteína C reativa entre os grupos dessaturador e não-dessaturador no sono.
- (v) Comparar níveis de hemoglobina e hematócrito entre os grupos dessaturador e não-dessaturador no sono.
- (vi) Estudar e correlacionar alguns aspectos da função pulmonar e capacidade de exercício em pacientes no estágio leve/moderado da DPOC.
- (vii) Correlacionar valores de saturação periférica do oxigênio no exercício e no sono.
- (viii) Correlacionar variáveis de saturação periférica do oxigênio no sono com variáveis de função pulmonar e de exercício.
- (ix) Saber se existe diferença no tipo de limitação ao esforço entre os grupos dessaturador e não-dessaturador (limitação periférica ou respiratória).
- (x) Avaliar os distúrbios respiratórios do sono no grupo leve/moderado de DPOC.

4 PACIENTES E MÉTODOS

No período entre Maio de 2006 e Maio de 2007 estudamos 39 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), classificados no estágio leve ou moderado da doença, pelo critério do *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD). Os pacientes participavam de consultas regulares em ambulatório especializado em DPOC, encaminhados por unidades básicas de saúde, prontos socorros ou centros de tratamento do tabagismo.

O projeto de pesquisa foi submetido ao conselho de ética em pesquisas em seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), tendo seu protocolo e termo de consentimento livre e esclarecido devidamente aprovado.

4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que apresentassem DPOC, baseado nos critérios do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Entre estes, citam-se:

- (i) Exposição ao fumo, especificamente tabagismo acima de 20 maços-ano.
- (ii) Idade entre 40 e 75 anos.
- (iii) Apresentasse $VEF1/CVF < 70\%$ e $VEF1 > 50\%$ pred.
- (iv) Medida da pressão parcial arterial de oxigênio diurno (PaO_2) > 60 mmHg.
- (v) Aceitar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- (vi) Estar livre de exacerbação da DPOC nas últimas seis semanas.

4.2 Critérios de exclusão

- (i) Incapacidade de realizar esforço em bicicleta.
- (ii) Portador de doença debilitante aguda ou crônica outra que não DPOC, como diabetes, HAS não controlada, deformidades com limitação física, ICC, história de asma brônquica concomitante, tireoidopatia, artropatia ou outra doença ou limitação que pudesse interferir na capacidade de exercício.
- (iii) Distúrbio do sono, como insônia ou fosse usuário de indutor ou medicamento para dormir.
- (iv) Polissonografia de noite inteira com índice de apnéia e hipopnéia (IAH) > 5 eventos/hora de sono.
- (v) Uso de corticosteróide oral nos últimos 6 meses ou outro medicamento como esteróide androgênico, com potencial de aumentar/diminuir farmacologicamente a capacidade de exercício.
- (vi) Estar em programa de reabilitação física.
- (vii) Variação no VEF1 após broncodilatador maior do que 200 mL e 10% do valor obtido 30 minutos antes.
- (viii) Se fosse portador de sintomas de infecção nas últimas seis semanas ou tivesse sintomas de prostatismo, disúria, candidíase, sintomas de vias aéreas superiores ou outras.

4.3 Protocolo de pesquisa

Os pacientes candidatos, que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão, eram submetidos aos exames de rotina do ambulatório e exames específicos do estudo, com um

total de três visitas no prazo máximo de uma semana para a conclusão dos mesmos, na seguinte sequência:

(i) 1º. dia – Entrevista explicando os objetivos do estudo, seguido de anamnese e exame físico detalhado; uma nova espirometria era realizada pelo pesquisador (os pacientes em geral já tinham uma espirometria realizada pelo técnico do laboratório em seu prontuário), e, em seguida coletada uma amostra de sangue arterial em anaerobiose da artéria radial para medida dos gases sanguíneos e uma amostra venosa em veia antecubital para medidas hematimétricas e bioquímicas do trabalho. Eram examinados seus exames de rotina, como Rx de tórax, ecocardiograma, eletrocardiograma e outros exames e consultas do prontuário, assegurando os critérios de elegibilidade para o estudo. Caso preenchesse os critérios de inclusão e exclusão, recebia orientações sobre a polissonografia e uma pequena aula de 10 minutos sobre o local do exame, como deveria se apresentar e como deveria se comportar, exposição esta com o intuito de tranquilizar o paciente e dar as informações necessárias.

(ii) 2º. dia – Os pacientes compareciam para a polissonografia às 21:00 horas, onde davam início aos exames às 23:00 e encerrados os exames às 6:30 do dia seguinte.

(iii) 3º. dia – Os pacientes sem SAOS eram agendados para retornarem e dar prosseguimento ao estudo, estando o pesquisador cego quanto ao desfecho da polissonografia (dessaturador ou não-dessaturador). Neste dia, pela manhã, após abstenção de café, chá ou outros estimulantes e orientados a não realizarem esforço por 48 horas antes dos exames, os pacientes concluíam os exames na seguinte sequência : (i) lactato ; (ii) CIVM ; (iii) medida dos volumes pulmonares ; (iv) medida das pressões respiratórias máximas ; (v) teste de exercício cardiopulmonar e (vi) lactato pós-exercício.

4.4 Formulário de sono

Utilizamos um formulário de sono validado e utilizado no laboratório de sono da Universidade de Brasília (UnB) (ANEXO 1).

4.5 Espirometria e volumes pulmonares

A espirometria foi realizada em todos os pacientes com um aparelho espirômetro de fluxo, que utiliza sensor de fluxo tipo pneumotacógrafo, modelo Masterscreen PFT, marca Jaeger (Würtzburg, Alemanha, 2003). Antecedendo cada exame era realizada sua calibração seguindo as normas operacionais indicadas pelo fabricante, ou seja, calibragem de volume com seringa de 3 L, e, quinzenalmente, linearização com diferentes fluxos, todos sob temperatura constante (20-23 graus Celcius) no laboratório de função pulmonar da disciplina de pneumologia da UFMS, e automaticamente corrigidos os resultados para BTPS (*Body, temperature and pressure standarts*). O *software* utilizado foi sob uma base Windows XP *professional* do mesmo fabricante. A calibragem de volume deveria ficar dentro da variação máxima recomendada de 3% de 3L.

Na véspera de cada exame o sistema de mangueiras e filtro utilizado foi desinfectado (desinfecção de alto grau) conforme orientações do fabricante com uma solução 3% de Descogen® por 30 minutos. Os bocais de plástico eram periodicamente lavados e desinfectados no mesmo sistema.

Todas as aferições e técnicas descritas a seguir seguem as recomendações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (SBPT, 2002) e foram realizadas pelo mesmo investigador.

4.5.1 Estatura (A)

A estatura era determinada antes de cada espirometria, portando o paciente roupas leves e sem calçados. Utilizou-se um estadímetro construído em madeira, com uma base lisa e plana e uma haste de 2 metros na vertical que continha uma fita métrica colada à sua superfície na vertical, sendo a altura verificada através de um suporte móvel que deslizava sobre a haste e situava-se em contato suave com o vértex cefálico do examinado, indicando a altura.

4.5.2 Peso (P)

O peso foi aferido em balança hospitalar Marca WELMY (WELMY, Santa Bárbara do Oeste, SP), previamente calibrada para cada medida por um sistema de peso conhecido. O peso foi medido em kilogramas e intervalos de 100 gramas, com roupas leves e sem calçado ou acessórios no corpo, como relógios, óculos ou outros.

4.5.3 Índice de massa corporal (IMC)

O índice de massa corporal foi calculado pela razão entre o peso (Kg) e a altura (m) ao quadrado ($IMC = P/A^2$).

4.5.4 – ATPS (*Ambient temperature and pressure standards*)

Acoplado ao *software* usamos um sensor do mesmo fabricante do espirômetro, capaz de medir quando solicitado, vários parâmetros do ambiente automaticamente, como pressão atmosférica, temperatura e umidade relativa do ar. Estes dados são automaticamente utilizados para converter os valores a BTPS (*Body temperature and pressure standards*).

4.5.5 Técnica

Realizamos todas as espirometrias conforme as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (SBPT, 2002), realizando manobras forçadas e lentas antes e após 30 minutos da administração de 400 mcg de salbutamol *spray* acoplado a espaçador de grande volume (500mL). Todos os testes foram realizados com o paciente em posição sentada, com clipe nasal, em ambiente calmo. O sistema utilizado era fechado, portanto o paciente permanecia o tempo todo com a boca bem selada ao tubete conectado ao espirômetro.

4.5.5.1 Capacidade vital forçada (CVF)

Com início abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos e quando possível 15 segundos de manobra expiratória forçada, acompanhando na tela em tempo real a curva volume/tempo e a curva fluxo/volume. Interrompemos o exame quando alcançamos 3 curvas e valores aceitáveis e 2 reprodutíveis, sendo que a grande maioria dos pacientes já vinha de um ambulatório de pneumologia ou tabagismo e já estavam familiarizados com o exame. Observamos os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP

(SBPT, 2002), sendo que entre as curvas aceitáveis os dois maiores valores de CVF e VEF1 não deveriam diferir mais do que 150 mL, escolhendo-se a maior CVF em volume(L) e o VEF1 sendo o maior valor dentre as curvas aceitáveis que tivessem o pico de fluxo expiratório variando menos que 10% (SBPT, 2002).

4.5.5.2 Capacidade vital lenta (CVL)

A capacidade vital lenta foi realizada pela técnica da capacidade vital inspiratória (CVI), com o objetivo primário de determinar a capacidade inspiratória (CI) dos pacientes. Com a mesma orientação dada acima e com os mesmos recursos o paciente era orientado a respirar calmamente no bocal, sendo seguido na tela seu desempenho, para corrigir artefatos, ansiedade, vazamentos e hiperpnéia, fatores que podem interferir nesta medida. Quando seu volume corrente aproximava-se do valor indicado na tela, era solicitado que realizasse uma manobra de expiração máxima, lenta, seguida de uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total e uma expiração máxima lenta até o limite de suas possibilidades.

Consideramos aceitáveis as curvas em que o volume expiratório final das últimas tres respirações que antecedem a manobra da CV não diferirem mais do que 100 mL, indicando que o indivíduo está respirando próximo à CRF (capacidade residual funcional). Um platô deveria estar presente no final da expiração máxima e da inspiração máxima. Pelo menos 2 manobras aceitáveis deveriam ser obtidas, com os volumes diferindo menos do que 100 mL uma da outra. A CI não deveria diferir mais do que 60 mL. A CI era automaticamente obtida desta manobra completa pela subtração da CVI pelo volume de reserva expiratório (VRE).

4.5.6 Determinação dos volumes pulmonares

Os volumes pulmonares foram determinados pela técnica de diluição do Hélio (He) em circuito fechado, com respirações múltiplas, para cálculo da capacidade residual funcional de acordo com as DTFP (SBPT, 2002).

Utilizamos o sistema MasterLab FRC-He *rebreathing* , versão 4.6 (Jaeger, Würzburg, Alemanha, 2003), de sistema fechado, com mistura de He (9,4%)/ N₂ (90,6%) e, em cilindro separado, O₂ (35%). Desta forma a bolsa de reinalação continha uma concentração aproximada de 9% de He e 32% de oxigênio. Para manter a bolsa com uma concentração constante de oxigênio, cerca de 250 a 300 mL de oxigênio era fornecido por minuto. O sistema continha um absorvedor de CO₂ para que o paciente pudesse reinalar a mistura. A calibração do sistema é automática.

4.5.6.1 Técnica

- A) Esvaziamento automático da bolsa ao comando digital
- B) A bolsa é preenchida com fluxo de oxigênio
- C) Zero do He (analizador zera a concentração de He)
- D) Entrada de fluxo da mistura He/N₂ em volume conhecido
- E) Colocado clip nasal e paciente respira calmamente no bocal
- F) Uma vez que o paciente atinge estabilidade do volume corrente , abre-se a válvula para a mistura aparelho/paciente.
- G) Solicita-se ao paciente que realize uma manobra de expulsão do ar (manobra de volume de reserva expiratória) ao máximo nos próximos 30 segundos, e respire

normalmente logo em seguida.

- H) O término do exame se dá quando há uma estabilidade na concentração de He de 0,02% em pelo menos 15 segundos e um platô na curva de concentração do He.
- I) Repouso de 10 minutos para o paciente e repetição do teste até atingir diferença menor que 10% entre os valores da CRF nos dois últimos exames e tomando-se média como o valor final da CRF.

4.6 Gasometria arterial

4.6.1 Técnica da coleta

A medida dos gases sanguíneos e pH do sangue arterial foi realizada em condições anaeróbias, por punção da arterial radial, seguindo recomendações internacionais para a coleta de gases sanguíneos (NCCLS, 2001). Após limpeza e desinfecção da pele com álcool 70%, a punção era realizada com seringa de plástico de 5 mL e agulha 15x30, ambas previamente heparinizadas (<5% do volume total). Com o paciente em posição sentada, em repouso, pelo método da palpação localizava-se o pulso radial, onde introduzia-se a agulha em ângulo de 45 graus puncionando-se a artéria. Ao tracionar-se lentamente a agulha/seringa aspirava-se entre 2 a 3 mL de sangue arterial sem contato com o ar ambiente, sendo imediatamente vedada a seringa e acondicionada em pequena caixa de isopor contendo gelo.

4.6.2 Gasometria

Utilizamos um aparelho de gasometria clínico Marca RADIOMETER, modelo ABL 5 (Copenhague, 2005) que era mensalmente revisado por técnicos da fabricante. O sistema era previamente calibrado antes de cada exame, com mistura de solução padronizada, acoplados de fábrica ao sistema. O aparelho necessita um mínimo de 80 microlitros de sangue para a aferição dos gases. Isto era feito, após a calibragem completada, desprezando-se pequena fração inicial e conectando-se a seringa na abertura externa do capilar para realizar as medidas automaticamente e imprimir os resultados.

4.7 **Proteína C reativa (PCR)**

A PCR foi mensurada quantitativamente em nosso trabalho, usando reagente *CardioPhase*hsCRP*, pela técnica da imunonefelometria quantitativa ultrasensível, em aparelho Behring Nephelometer 100 versão 3.0 (DADE BEHRING MARBURG GMBH, 2000).

O método baseia-se na dispersão de raios de luz infravermelha (emitidos por um diodo emissor de luz de alta performance) pelo aglomerado formado pela reação da proteína C reativa contida no soro do paciente com o reagente, basicamente partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal de ratos contra PCR.

O laboratório realizou curvas de calibração e referência de múltiplos pontos, em diluições diferentes, a cada sete dias, conforme recomendações do fabricante, com reagente próprio para a calibragem. Todo o procedimento é automático neste aparelho.

4.7.1 Curva de calibração

A). Numa mesma estante foram colocados os 3 reagentes: reagente 1, reagente 2 e o reagente *standart* .

B) Controlado o nível de tampão diluente e tampão de reação nas respectivas garrafas, e conectados às hastes para conexão à seringa de diluição.

C) Registrado data e nome do técnico que realizou a curva de calibração.

D) Realização e *backup* automático da curva pelo analisador.

4.7.2 Mensuração da PCR no soro

A) Identificação do paciente

B) 1ª. estante : 200 microlitros de soro do paciente em cada cuveta.

C) 2ª. estante : cuveta vazia.

D) 3ª. estante : reagente **CardioPhase*hsCRP**

E) Reagente suplemento ao lado do reagente anterior.

F) Confirmação do nível dos tampões e posição das hastes.

G) Análise automática. Resultados.

4.7.3 Valores utilizados

O método tem referência normal como sendo os valores encontrados abaixo de 3 mg/L, baseados em grande estudo denominado “coorte de Estanislau”, onde o intervalo de referência para a PCR de 2.147 indivíduos foi de 95% abaixo de 2,87 mg/L (MACY, 1997).

A sensibilidade do método depende do limite inferior da curva de referência. A determinação décupla de uma amostra com um teor de PCR de 0,41 mg/L forneceu um coeficiente de variação de 7,6%. Como utilizamos um limite inferior da curva de 3,0 mg/L a sensibilidade é maior e portanto, o coeficiente de variação é ainda bem menor do que 7,6%.

4.8 Polissonografia

Após a avaliação inicial (ver critérios de exclusão) e preenchimento do questionário de sono, o paciente recebia uma explanação sobre o exame de polissonografia por 10 minutos, e também era orientado aos seguintes cuidados antes de retornar para o exame:

(i) Não dormir durante o dia do exame; (ii) Evitar cafeína ou estimulantes no dia do exame; (iii) Poderia utilizar broncodilatadores habituais antes do sono; (iv) Trazer roupa de dormir habitual; (v) No caso do sexo feminino, retirar esmaltes e tinturas das unhas.

Realizamos dois (2) exames por semana, em laboratório especializado em polissonografia. O quarto de dormir permitia inteira privacidade, segurança e conforto aos pacientes. Os pacientes eram agendados para comparecer no dia de exame às 21:00 horas, onde aguardavam em sala de espera sua vez para o preparo.

4.8.1 Sala de preparo

O paciente admitido na sala de espera era preparado antes de ser admitido no quarto dormir. Na sala de preparo, a técnica em polissonografia preparava a pele, colocava os eletrodos, inspecionava os dedos para aplicação do sensor de oximetria. Nos pontos a serem

colocados eletrodos procedia-se a limpeza do local com gaze umedecida com álcool 70% e realizada ligeira abrasão no ponto com uma pasta abrasiva.

Os eletrodos eram preenchidos com pasta condutora e fixados nos pontos de interesse com micropore. Foi colocado um ponto-terra na área frontal do crânio.

4.8.2 Polissonígrafo

O laboratório de sono contém duas salas de exame e uma central de registro.

Utilizamos os seguintes materiais e aparelhos padronizados pelo laboratório:

- A) Polissonígrafo marca Meditron, modelo Sonolab 620 de 32 canais
- B) Oxímetro de pulso marca Ohmeda, modelo Biox 3700
- C) Eletroencefalograma (EEG) – 3 canais
- D) Eletrooculograma – 2 canais
- E) Eletromiograma (EMG) submentoniano e tibial – 2 canais
- F) Eletrocardiograma (ECG) – 1 canal
- G) Termistor para fluxo aéreo – 1 canal.
- H) Cinta abdominal e torácica – 2 canais
- I) Saturação de oxigênio arterial periférico digital – 1 canal
- J) Posição corpórea – 1 canal
- K) Microfone laríngeo para ronco - 1 canal

4.8.3 Eletrodos

4.8.3.1 Eletroencefalograma (EEG)

Usamos dois canais de EEG centrais, C3-A2 e C4-A1 e um canal na região occipital, O1-A2.

4.8.3.2 Eletrooculograma (EOG)

Colocamos um eletrodo 1 cm acima e afora do canto externo do olho direito e outro eletrodo 1 cm abaixo e afora do canto externo do olho esquerdo.

4.8.3.3 Eletromiograma (EMG)

A) Tibial anterior - Colocado 1 eletrodo em cada perna sobre o músculo tibial anterior.

B) Queixo - Dois eletrodos foram fixados na região submentonana e fixados com micropore.

4.8.3.4 Eletrocardiograma (ECG)

Colocados dois eletrodos no tórax, sendo um na posição V1 e outro na posição V5.

4.8.3.5 Termístor

Colocados sob a forma de termopar, em ambas narinas e boca para registro em um único canal. Fixado com micropore.

4.8.3.6 Cintas elásticas

Posicionamos cintas abdominais e torácicas com sensores piezoelétricos, de forma confortável, sem muita pressão ao redor do tronco e abdome.

4.8.3.7 Microfone laríngeo

Foi posicionado um microfone laríngeo na topografia externa correspondente ao lado direito da cartilagem laríngea, para registro do ronco em 1 canal.

4.8.3.8 Sensor de decúbito

Colocamos um sensor de decúbito sobre a cinta torácica.

4.8.4 Oximetria de pulso

O oxímetro utilizado, marca Ohmeda , modelo Biox 3700 é um oxímetro validado internacionalmente (CECIL, 1988), cujo modelo utilizado tem acurácia que depende do nível de saturação que está sendo medida. Portanto, na faixa de 90 a 100% sua acurácia é de

1,5% e na faixa de 80 a 90% sua acurácia é de 2,1% (TAYLOR, 1988). Utilizamos sensor digital posicionado no dedo indicador direito e fixado em micropore. O registro da oximetria basal só era feito após 15 minutos, para garantir estabilização do sinal do aparelho, uma vez que este valor basal era crucial para definir queda de 4% na saturação, como critério de dessaturador. A saturação média foi definida como a média aritmética de todos os sinais da oximetria durante o tempo total de sono. Um sinal era uma medida da oximetria digital a cada segundo. A saturação mínima foi definida como a mínima saturação registrada durante o tempo total em sono. O T90 foi definido como a proporção do tempo total de sono com a saturação abaixo de 90%. Como critério de dessaturação significativa adotamos a recomendação de Block e col., ou seja, queda na saturação basal maior do que 4% por um período maior do que 5 minutos (BLOCK, 1979).

4.8.5 Calibração do polígrafo e calibração biológica

Antes do início do exame o aparelho sofria um comando de ajuste e calibração automática de seus sinais, para verificar seu funcionamento, em especial a amplificação dos sinais. Após avisar o paciente, era feita uma checagem de todos os eletrodos através de movimentos realizados pelo paciente sob a ordem do técnico.

4.8.6 Início e final do exame

O exame iniciava às 23:00 horas e terminava às 06:30 com a retirada dos eletrodos e sensores, limpeza da pele e cuidados de higiene dos pacientes.

4.8.7 Estágios do sono

Os estágios do sono foram classificados conforme os critérios de Rechtschaffen e Kales (1968) :

A) ESTÁGIO 0 - Corresponde ao estado de vigília e é caracterizado pela presença do ritmo eletroencefalográfico alfa (ondas de 8-13 Hz), às vezes com ondas de baixa amplitude e frequência variada e por movimentos oculares rápidos. Há geralmente tônus elevado no eletromiograma.

B) ESTÁGIO 1 - É definido como um estado de transição da vigília para o sono, com ondas no EEG de frequência entre 4 e 7,5 Hz (ondas teta), com atividade alfa em menos de 50% do tempo e presença de atividades denominadas “ondas do vértex”. Apresenta diminuição do tônus muscular e movimentos oculares lentos.

C) ESTÁGIO 2 - Ondas ao EEG de baixa voltagem e de frequências variadas com no máximo 20% de ondas delta (ondas abaixo de 3,5 Hz) com amplitude superior à 75 μ V. Ocorre aparecimento intermitente dos fusos do sono e complexos K.

D) ESTÁGIO 3 - Aparecimento de ondas delta com amplitude superior à 75 μ V em no mínimo 20% e no máximo 50% da época.

E) ESTÁGIO 4 - Mais de 50% da época apresenta ondas delta com amplitude superior a 75 μ V. É conhecido como o estágio profundo do sono.

F) Sono REM - Aparece concomitantemente dessincronização do EEG e potenciais de frequência variada e de baixa voltagem. Podem aparecer ondas em “dente de serra” . Observa-se nesta fase supressão dos sinais de eletromiograma e aparecem os movimentos oculares rápidos.

4.9 Contração isométrica voluntária máxima (dinamometria)

Neste tópico medimos a força de contração voluntária máxima por preensão, utilizando um dinamômetro marca Jamar (Sammons Preston, USA). Este é um dinamômetro validado e recomendado pela Academia Americana de Cirurgiões da Mão. Os indivíduos foram posicionados sentados com o braço aduzido paralelo ao tronco, cotovelo fletido a 90 graus e antebraço e punho em posição neutra. Foram realizadas três medições com intervalo mínimo de um minuto entre as mesmas, alternadas entre os lados dominante e não dominante e anotado o maior valor (CAPORRINO, 1998).

4.10 Medida das pressões respiratórias máximas

O teste foi realizado conforme as DTFP (SBPT, 2002) com aparelho de mensuração tipo manuvacuômetro digital, marca Globalmed (Porto Alegre, RS), modelo MVD 300, com leitura e armazenamento de pressões de inspiração e expiração, através de ductos individuais e resolução de medida de 1 cmH₂O.

O sistema continha um *software* dedicado, com possibilidade de gráficos e impressão dos resultados. Um orifício de 2 mm no circuito impedia falsas medidas por contrações involuntárias das bochechas.

Os resultados eram fornecidos em cmH_2O e os gráficos plotados davam uma idéia da qualidade do exame. O paciente fazia 2 a 3 medidas para familiarizar-se com o exame e depois realizava as manobras idealmente.

4.10.1 Pressão inspiratória máxima ($\text{PI}_{\text{máx}}$)

- A) Em posição sentada, com clipe nasal.
- B) Realiza uma expiração máxima, no sentido de alcançar o volume residual.
- C) Conecta-se a peça bucal à boca e realiza esforço inspiratório máximo (manobra de Muller) atingindo um pico que deveria ser mantido por pelo menos 1 segundo (platô).
- D) Intervalo de 30 segundos e repetida a manobra até a diferença nos dois últimos testes ser menor do que 10% (incluindo o valor mais elevado).
- E) Registra-se o valor de pico mais elevado como resultado final (cmH_2O)

4.10.2 Pressão expiratória máxima ($\text{PE}_{\text{máx}}$)

- A) Em posição sentada, com clipe nasal.
- B) Realiza uma inspiração máxima lenta, tentando atingir a capacidade pulmonar total (CPT).
- C) Conecta-se a peça bucal à boca e realiza esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de valsalva).
- D) A posição expiratória máxima é mantida por três segundos (platô).
- E) Repetidas as manobras até o critério de reprodutibilidade da $\text{PI}_{\text{máx}}$.

F) Registra-se o valor de pico mais elevado como resultado final (cmH₂O)

Os valores de referência preditos para a população brasileira foram os de Neder e col (1999).

4.11 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Para realizar o TECP utilizamos os critérios e protocolos indicados nas DTFP (SBPT, 2002). O teste foi realizado em sistema metabólico marca Jaeger, modelo Oxycon Delta (Würtzburg, Alemanha, 2003) com câmara de mistura para ergoespirometria proporcional. O sistema está conectado a *software* dedicado, denominado OxyconLAB e bicicleta ergométrica marca Jaeger, modelo ergoline er900 de frenagem eletromagnética com carga e protocolo gerados no programa OxyconLAB. A bicicleta contém uma entrada automática para a mensuração da pressão arterial através de um manguito que contém um dispositivo para medida pletismográfica do pulso arterial no braço.

4.11.1 Calibração dos analisadores de gases

O sistema tem um *software* próprio para calibração do sistema metabólico, o que foi realizado antes de cada teste e repetido por duas vezes, até atingir valores de reprodutibilidade. O gás de calibração utilizado foi original da fábrica (Jaeger, Würtzburg, Alemanha, 2003), com concentração de 4.5-6,5% CO₂ , 14,5-16% O₂, balanceados com N₂ .

Além da calibração diária do gás, realizava-mos uma calibração biológica com integrantes do laboratório, a cada três meses, mantendo reprodutibilidade e estabilidade do sistema metabólico.

4.11.2 Calibração de volume

O sistema de transdução de volume digital chamado *Triple V* era desinfectado conforme orientações do fabricante, para cada paciente. Este sistema era calibrado com uma seringa de 3 Litros no *software* dedicado à calibração de volume, e tem uma reprodutibilidade melhor do que 1%. O sensor de transdução de volume do tipo turbina tem uma acurácia melhor do que 2%.

4.11.3 Protocolo de teste

O protocolo de teste foi individualizado, baseado na fórmula de Wasserman para incremento (NEDER, 2003) da carga e baseada no consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{máx}}$) previsto, sendo o valor previsto baseado nos valores nacionais de Neder e col (2002). O protocolo incluía um período de repouso de 3 minutos (fase I), um período de carga “zero” de 2 minutos (fase II), um período de referência, em que era aplicado a carga de incremento/min, calculada previamente, por dois minutos (fase III) e o teste incremental em rampa propriamente dito, com incrementos de 2 a 4 watts a cada 10 segundos até o final do exercício (fase IV) e uma fase de recuperação do exercício (fase V).

4.11.4 Eletrocardiografia (ECG) e oximetria no exercício

O ECG foi realizado de maneira não integrada ao *software* LABmanager, através de monitor multiparamétrico marca Dixtal (DX 2010, Dixtal Biomédica, Manaus, Brasil, 2005), com um sensor de oximetria digital da mesma marca. Tanto o ECG como a oximetria

eram gravados por uma porta de disquete e integrados temporalmente ao teste de exercício manualmente. O ECG foi realizado com 5 derivações anteriores.

4.11.5 Realização do teste

- A) Adequada explicação do teste e informação ao paciente.
- B) Fixação dos eletrodos de ECG no tórax e oximetria no dedo indicador.
- C) Posicionamento do manguito no braço esquerdo, com o sensor sobre a artéria braquial.
- D) Colocada a máscara, bem vedada, sob a face.
- E) Colocado o *Triple V*, com a cânula coletora de amostras conectado ao analisador.
- F) Iniciado o teste, mantendo aproximadamente 60 ciclos/min de pedalagem durante todo o teste.
- G) Medida da Pressão arterial a cada minuto pelo sistema automático.

4.11.6 Término do teste

Ao atingir a exaustão física, durante o teste, o paciente entrava na fase de recuperação (fase V). Todas as conexões eram desfeitas e o paciente indicava ao examinador o motivo de sua exaustão e interrupção do exame, em tres alternativas: (i) exaustão nas pernas (mas poderia ir mais longe pela respiração); (ii) incapacidade respiratória (mas poderia ir mais longe pelas pernas); (iii) exaustão geral (pernas e respiração).

4.12 Lactato

O lactato sanguíneo foi coletado como primeiro teste realizado na terceira visita, para evitar que o esforço das manobras realizadas pudesse interferir nos resultados. A segunda coleta foi após dois minutos do final do teste de exercício cardiopulmonar. O método utilizado foi o de fotometria de reflexão de lactato (660nm) em sangue da ponta do dedo, mensurado em sistema portátil denominado Accutrend®Lactato da fabricante Roche (Mannheim, Alemanha, 2006). O sistema requer temperatura local entre +15 e +35, umidade relativa < 90% e altura até 3200m, sendo todas as condições preenchidas, inclusive manutenção da temperatura do laboratório em faixa relativamente estreita (+20 a + 23).

Testamos sua acurácia antes de cada medida no paciente, com solução padrão fornecida pelo fabricante (BM-Control-Lactate) , contendo dose conhecida de lactato. O reagente 1 continha 2,0 mmol/L de lactato e o reagente 2 continha 5,9 mmol/L de lactato e sua medida pelo aparelho não deveria ultrapassar um erro de 4,8%. A mensuração tem uma variação intra-observador importante que depende de aprendizado. Para evitar erros sempre o mesmo observador foi utilizado, após devido treinamento. Quando o erro era maior do que o indicado, o sistema era limpo com álcool 70% e novas medidas eram realizadas, até alcançar a faixa de erro permitida.

4.12.1 Técnica (pré e pós-exercício)

- A) Limpeza do dedo indicador com álcool etílico 70%
- B) Secagem do dedo com gaze seca e estéril
- C) Lancetagem da ponta do dedo com lancetas softclicx®

- D) Abertura da tampa do compartimento fotométrico do aparelho
- E) Coleta da gota de sangue sob a fita para a reação enzimática
- F) Após 60 segundos, anotava-se o resultado em mmol/L.

4.13 Análise estatística

Os resultados são descritos como média±desvio-padrão; eventualmente usamos valores máximos e mínimos entre parêntesis (mínimo-máximo), quando oportuno. Para as variáveis de saturação periférica no exercício e durante o sono utilizamos comparação entre as médias pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as demais variáveis do estudo usamos a comparação paramétrica pelo teste t de Student. Para as análises de correlação usamos os testes de Pearson e para as correlações que incluíam a saturação da hemoglobina usamos o teste de correlação bidirecional de Spearman, e para algumas variáveis de interesse fizemos análises de correlação parcial. O desfecho primário do presente estudo foi a dessaturação noturna. Considerando-se uma incidência média de dessaturação noturna de 45% (WEITZEMBLUM, 2004), estimou-se que a avaliação de 20 pacientes (10 em cada grupo) permitiria as análises associativas e exploratórias entre as principais variáveis de interesse. Nas variáveis nominais usamos os testes de Fisher e o qui-quadrado (DAWSON, 2001). Utilizamos o sistema de construção de tabelas do Word (Windows XP, Microsoft®, 2005) e *software* estatístico SPSS versão 13.0 (Illinois, USA). A formatação de todo o texto deste trabalho seguiu as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

5 RESULTADOS

Estudamos 21 pacientes com DPOC nos estágios leve/moderado (GOLD I e II). Inicialmente foram estudadas suas características gerais como um grupo total (n=21) e posteriormente sub-divididos e estudados comparativamente em um grupo dessaturador no sono (D) e um grupo não-dessaturador no sono (ND). Entre nossos principais achados neste estudo estão a ausência de comprometimento aeróbio no pico do exercício cicloergométrico e da força periférica pela dessaturação noturna leve. Os ajustes de pressão arterial diastólica no exercício foram dependentes do nível de saturação média no sono e existem indícios de efeitos sistêmicos de inflamação de baixo grau associados à DN, como aumento significativo da PCR e redução significativa dos níveis de hemoglobina no sangue em pacientes com DPOC leve/moderado e dessaturadores no sono. Alguns dos resultados foram enviados e aceitos para publicação em revista nacional (APÊNDICE 3) indexada ao *medline* (QUALIS A) e dois resumos aceitos para publicação como *abstracts* em congresso internacional (APÊNDICES 1 e 2).

5.1 Antropometria

O grupo estudado apresentou os seguintes dados de antropometria : peso médio de $66,7 \pm 13,6$ Kg, altura média de $163,8 \pm 8,7$ cm, IMC médio de $24,8 \pm 4,4$ Kg.m⁻² e idade média de $60,7 \pm 7,8$ anos. A TABELA 1 mostra a distribuição dos grupos, não sendo observada diferença significativa entre os grupos D e ND quanto às variáveis de antropometria. Entretanto, o grupo D incluiu dois pacientes classificados (Organização Mundial da Saúde)

como sobrepeso e o grupo ND incluiu cinco pacientes em sobrepeso, um paciente obeso grau I e um obeso grau II.

TABELA 1 – Valores antropométricos do grupo estudado e dividido em dessaturadores (D) e não-dessaturadores (ND).

VARIÁVEL	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR DE <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
PESO (Kg)	66,7 ±13,6	61,0 ±13,6	71,9 ±13,8	0,070
ALTURA (cm)	163,8 ± 8,7	160,9 ± 9,3	166,4 ± 7,5	0,155
IMC (Kg.m ⁻²)	24,8 ± 4,4	23,5 ± 3,5	26,0 ± 5,0	0,195
IDADE (anos)	60,7 ± 7,8	62,1 ± 7,6	59,6 ± 8,2	0,469

Nota: os valores representam média ±desvio-padrão. Valores de *p* ao nível de significância de 5%.

5.2 Características dos pacientes

Houve mais pessoas do gênero feminino no grupo D comparado ao grupo ND, mas sem diferir estatisticamente ($p=0,361$). Não observamos diferença estatística entre os grupos quanto ao escore MRC (ANEXO 2), frequência de condição tabágica e uso/não uso de corticóide inalatório ($p>0,05$ para todos). Os detalhes das características dos pacientes estão na TABELA 2 .

5.2.1 Distribuição dos pacientes quanto aos critérios MRC e GOLD por grupos de pacientes

A FIGURA 1 mostra a distribuição dos pacientes quanto aos critérios MRC e GOLD por grupo D e ND, onde podemos observar que os pacientes GOLD II tiveram uma distribuição semelhante de escores MRC por grupo D e ND, mas os pacientes GOLD I

foram diferentemente distribuídos, com o grupo D sendo mais representado proporcionalmente pelo escore MRC 2 comparado ao grupo ND.

TABELA 2 – Frequência de gêneros, escore MRC, tabagismo e uso de corticóide inalatório para o grupo total, dessaturadores (D) e não-dessaturadores (ND).

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
SEXO				
Masculino (M)	15 (71,4)	6 (60,0)	9 (81,8)	0,361
Feminino (F)	6 (28,6)	4 (40,0)	2 (18,2)	
MRC				
Escore 1	8 (38,1)	3 (30,0)	5 (45,5)	0,659
Escore 2	13 (61,9)	7 (70,0)	6 (54,5)	
TABAGISMO				
Fumante (F)	12 (57,1)	6 (60,0)	6 (54,5)	1,000
Ex-fumante (ExF)	9 (42,9)	4 (40,0)	5 (45,5)	
CORTICÓIDE INALATÓRIO (CSI)				
Usa (U)	9 (42,9)	4 (40,0)	5 (45,5)	1,000
Não-usa (NU)	12 (57,1)	6 (60,0)	6 (54,5)	

Nota: resultados representam número de indivíduos e (%). Nível de significância de 5% e *p* calculado pelo teste exato de Fisher.

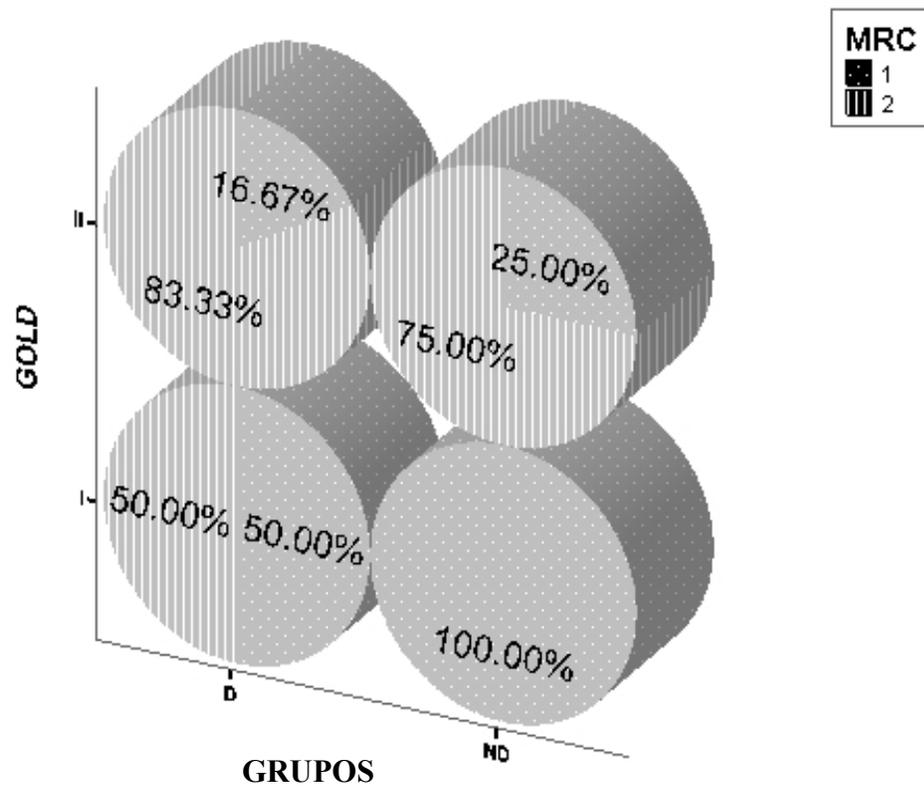


FIGURA 1 – Distribuição dos escores MRC 1 e 2 na população estudada (n=21) por estágio da doença DPOC (estágio I e II) e por grupo de estudo (D e ND).

5.3 Provas de função pulmonar

Os resultados encontrados nas provas de função pulmonar são aqueles esperados para pacientes nos estágios leve/moderado da DPOC, exceto para o volume residual, que nos dois grupos ficou com valores previstos acima de 120% em média. A única variável de função pulmonar que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi

a PE_{\max} (cmH₂O), como observamos na TABELA 3. Podemos observar que os pacientes dessaturadores noturnos apresentaram PE_{\max} (cmH₂O) significativamente menor do que os não-dessaturadores.

5.4 Polissonografia

No estudo polissonográfico, as variáveis Estágio 2 do sono (E2), tempo total de sono (TTS), índice de microdespertares (IM) e índice de apnéia e hipopnéia do sono (IAH) tiveram distribuição paramétrica e foram comparadas pelo teste t de Student, sendo as demais variáveis comparadas entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney. Não observamos diferença estatística significativa em nenhum dos parâmetros de polissonografia entre os grupos (TABELA 4). A distribuição dos estágios mostrou sono superficializado por aumento do estágio 1 e redução do sono delta e REM. Os pacientes estudados não apresentaram SAOS. O tempo total de sono foi de $252,9 \pm 74,3$ minutos (TABELA 4).

5.5 Teste de exercício cardiopulmonar

Os resultados no teste de exercício cardiopulmonar também foram compatíveis com pacientes em estágios leve/moderado da DPOC, ou seja, com valores previstos em média próximos de 80% do valor predito. Não houve diferença estatística entre os grupos, apesar de valores em média menores encontrados para todas as variáveis de exercício no grupo D (TABELA 5). Apenas a $V'_{O_{2\text{pico}}}$ (L) mostrou um valor de p próximo da diferença estatisticamente significativa entre os grupos D e ND ($p=0,071$).

TABELA 3 – Provas de função pulmonar para pacientes no grupo total (n=21) e nos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEL	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
ESPIROMETRIA				
VEF1, l	2,15±0,76	2,1±0,78	2,2±0,77	0,627
VEF1(%)	75,75±18,6	77,0±16,6	74,6±21,0	0,778
CVF, L	3,72±1,06	3,5±1,06	3,9±1,1	0,495
CVF(%)	102,90±16,46	103,8±14,2	102,1±18,9	0,828
CI, L	2,46±0,71	2,4±0,8	2,5±0,6	0,822
CI(%)	89,10±21,0	92,6±26,4	86,0±15,1	0,484
VEF1/CVF (%)	56,60±8,8	57,6±8,1	55,6±9,7	0,621
V. PULMONARES				
VR, L	2,50±0,70	2,5±0,7	2,5±0,71	0,994
VR(%)	135,90±26,3	145,8±25,5	126,8±24,7	0,100
CRF, L	3,70±1,1	3,6±0,96	3,7±1,2	0,893
CRF(%)	112,00±24,8	113,6±21,2	110,6±28,6	0,792
CPT, L	6,40±1,5	6,2±1,54	6,5±1,6	0,628
CPT(%)	105,50±10,6	108,2±7,1	103,6±12,8	0,272
P. R. MÁXIMAS				
PI _{max} (cmH ₂ O)	98,0±27,9	92,0±24,2	103,4±31,1	0,362
PI _{max} (%)	101,5±25,4	97,7±18,1	104,9±31,2	0,529
PE _{max} (cmH ₂ O)	125,1±25,8	112,8±26,0	136,4±20,8	0,033 (*)
PE _{max} (%)	119,9±18,9	114,2±19,8	125,1±17,3	0,195

Nota: resultados representados por média±desvio-padrão. *=p<0,05. V. PULMONARES = Volumes pulmonares; P.R. MÁXIMAS = Pressões respiratórias máximas

TABELA 4 – Variáveis de polissonografia do grupo total (n=21) e dos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR DE <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
Estágio 1 (%TTS)	73,1±16,8	69,4±18,5	76,4±15,3	0,130
Estágio 2 (%TTS)	15,8± 6,1	17,6±6,4	14,2±5,6	0,208
Estágio Δ (% TTS)	8,7±10,1	10,6±11,7	6,9±8,6	0,304
Sono REM (% TTS)	2,6±3,5	2,4±3,7	2,8±3,4	0,732
TTS (min)	252,9±74,3	249,8±85,7	255,6±66,5	0,863
LS (min)	23,0±42,3	14,8±16,0	30,4±56,7	0,751
MPP (eventos/hora)	5,6±8,2	4,1±3,3	6,9±10,9	1,000
IM (eventos/hora)	7,7±5,3	8,4±4,8	7,0±5,9	0,545
IAH (eventos/hora)	2,3±1,8	2,4±1,8	2,3±1,8	0,884

Nota: Diferença estatisticamente significativa se $p < 0,05$.

TABELA 5 – Variáveis metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas no exercício máximo realizado no teste de exercício cardiopulmonar para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR DE <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
$\dot{V}O_{2\text{pico}}$, L	1,47±0,48	1,27±0,5	1,65±0,4	0,071
$\dot{V}O_{2\text{pico}}$, %pred	93,1±15,4	89,1±17,9	96,7±12,4	0,267
W_{max} , watts	105,0±45,5	89,2±43,6	119,4±44,3	0,133
W_{max} , %pred	86,5±30,7	79,1±31,3	93,1±30,0	0,307
$\dot{V}E$, L/min	58,8±20,4	53,9±22,2	63,2±18,5	0,310
$\dot{V}E$, %pred	73,8±15,9	72,5±18,2	75,0±14,4	0,725
FC_{max} , bpm	147,4±17,3	142,7±14,0	151,6±19,5	0,247
FC_{max} , %pred	92,5±10,4	90,0±10,1	94,8±10,6	0,306
RER	1,2±0,10	1,2±0,1	1,2±0,1	0,693
PAS_{max} , mmHg	210,8±27,9	205,4±35,2	215,7±19,8	0,412
PAD_{max} , mmHg	101,2±22,2	99,4±19,0	102,9±25,6	0,727
Lac, mmol/L	7,1±2,1	6,8±2,3	7,3±1,9	0,581

Nota: Diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

5.5.1 Frequência cardíaca no exercício

A frequência cardíaca no exercício não foi diferente entre os grupos quando estudados nos distintos tempos sub-máximos do exercício, especificamente nas correspondentes a 20%, 40%, 60%, 80% e 100% do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$. A inclinação tende a ser divergente entre os grupos no final do exercício, mas sem real diferença estatística.

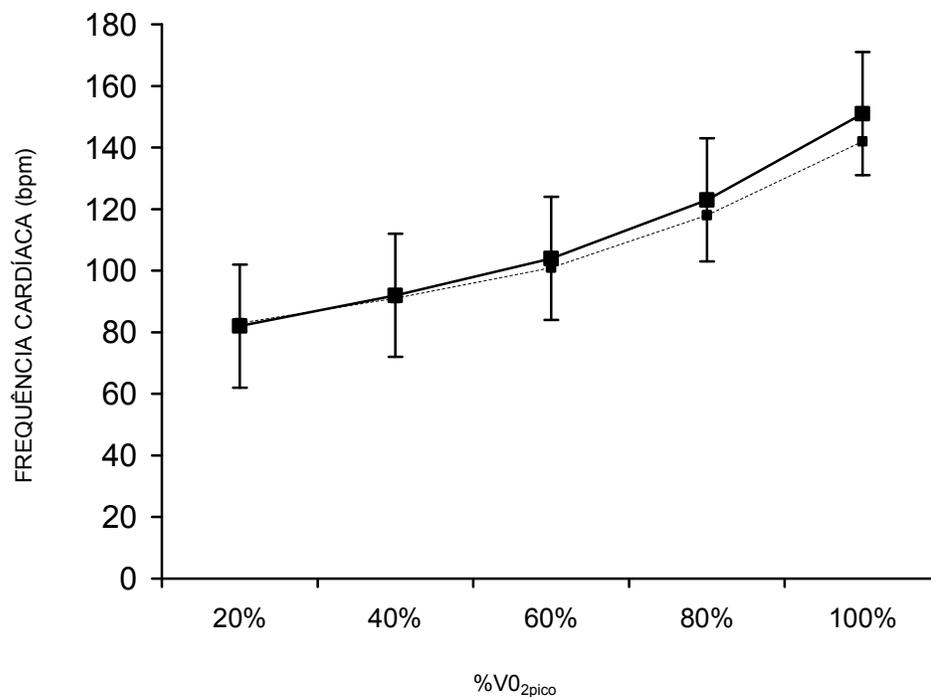


FIGURA 2 - Tendência da FC (bpm) em relação ao $\dot{V}O_2$ para os grupos D (linha descontinua) e ND (linha contínua). $P > 0,05$ para todos os pontos.

5.5.2 Pressão arterial sistólica no exercício

O comportamento da pressão arterial sistólica máxima dos grupos nas correspondentes sub-máximas da $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ é representada na figura abaixo. O ajuste da PAS_{max} foi estatisticamente comparável em todos os pontos estudados ($p > 0,05$).

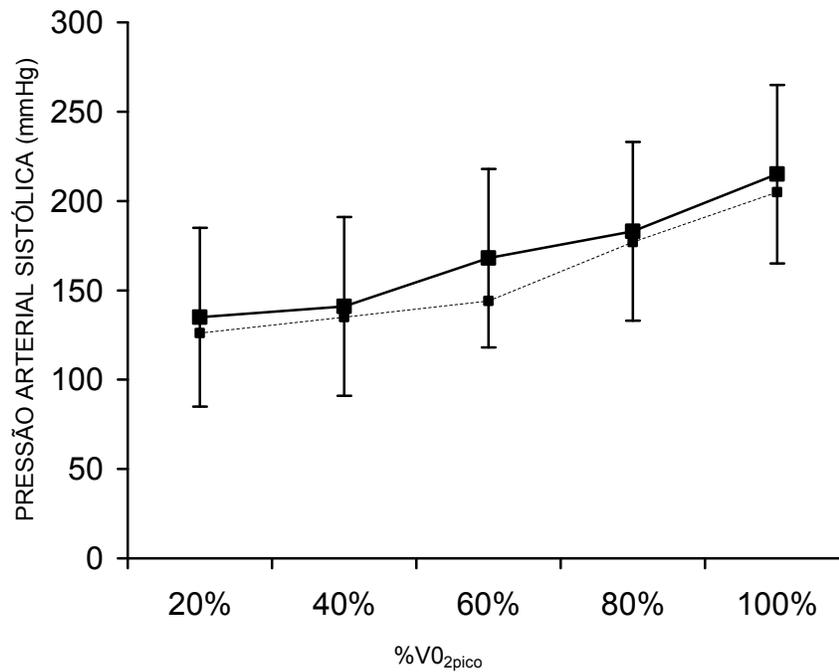


FIGURA 3 - Tendência da pressão arterial sistólica em relação ao $\dot{V}O_2$ para o grupo D (linha descontinua) e grupo ND (linha contínua). $P > 0,05$ para todos os pontos.

5.5.3 Pressão arterial diastólica no exercício

A PAD apresentou comportamento durante o exercício como mostrado na figura abaixo nos diversos pontos em relação ao consumo máximo de oxigênio. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$).

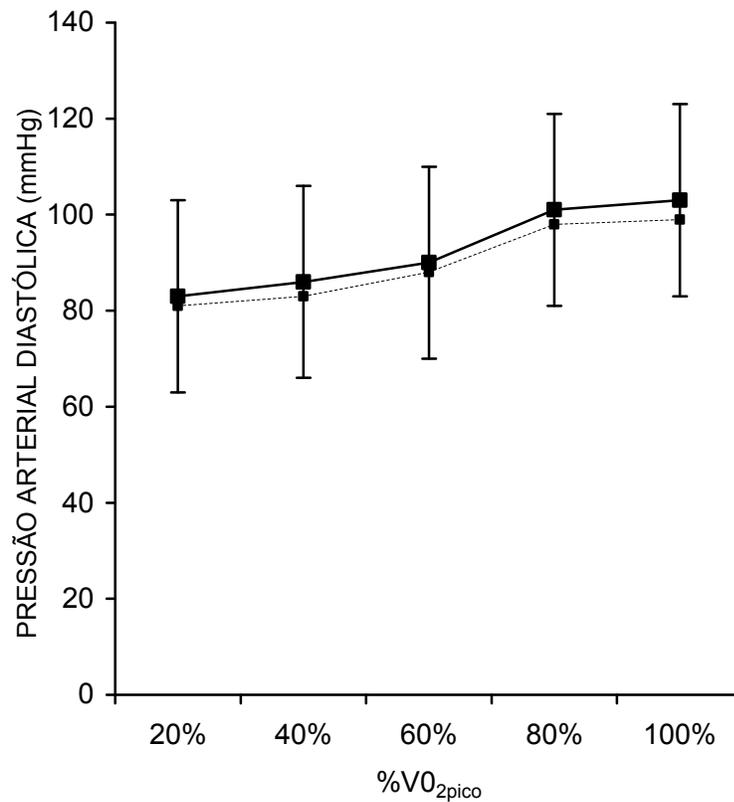


FIGURA 4 - Tendência da pressão arterial diastólica em relação à VO_2 para o grupo D (linha descontinua) e grupo ND (linha contínua). $P>0,05$ para todos os pontos.

5.5.4 Ventilação minuto no exercício

A ventilação minuto ($V'E$) no exercício também apresentou resultados estatisticamente comparáveis nos diversos pontos estudados entre os grupos ($p>0,05$), apesar de sempre um pouco menor no grupo D. A inflexão entre 60% e 80% da $V'O_{2\text{pico}}$ coincide com o limiar anaeróbio estimado no teste de exercício cardiopulmonar.

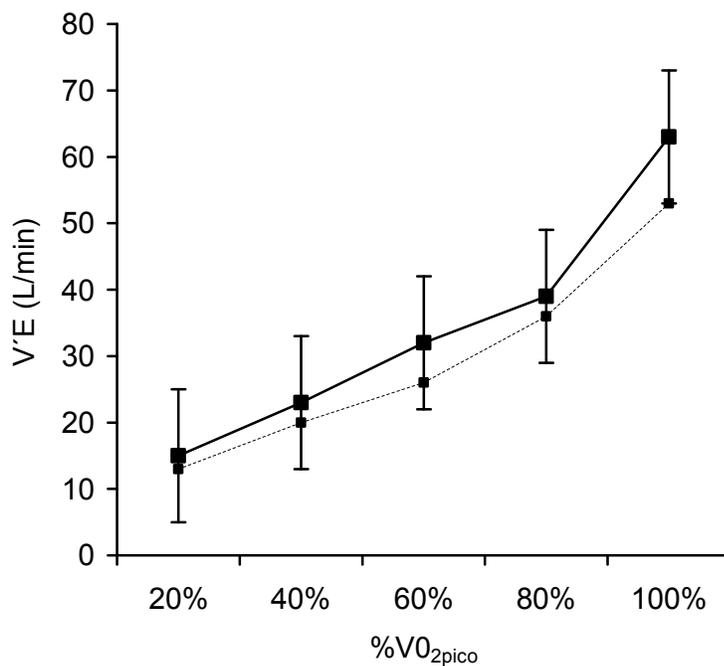


FIGURA 5 - Tendência da ventilação minuto em relação à VO_2 para o grupo D (linha descontinua) e ND (linha contínua). $P>0,05$ para todos os pontos.

5.5.5 Interrupção do exercício cicloergométrico

Ao final do teste de exercício cardiopulmonar o paciente era questionado sobre o motivo da interrupção do exercício. A distribuição dos motivos para interrupção do exercício do teste para cada grupo em separado, é mostrado na FIGURA 6. O grupo dessaturador (D) não apresentou motivo D (falta de ar intolerável), mas apresentou proporcionalmente muito mais motivo P (cansaço nas pernas).

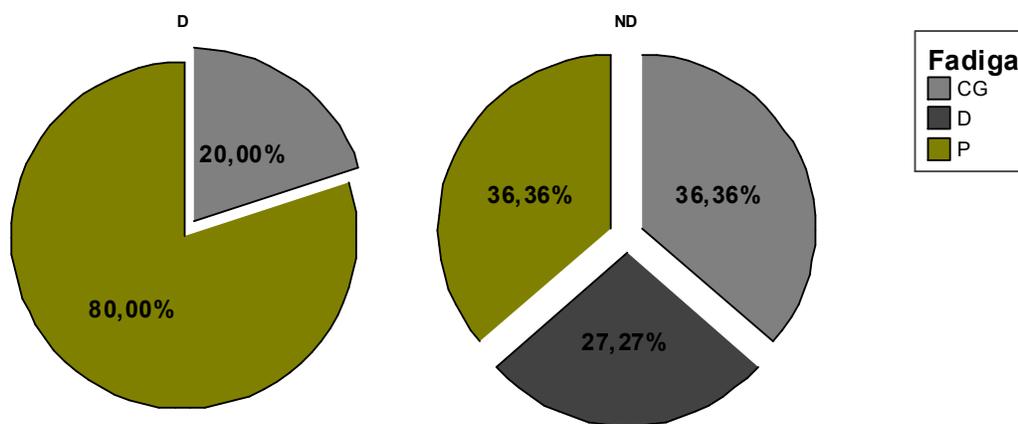


FIGURA 6 – Motivo da interrupção do exercício cicloergométrico por grupo de paciente D ou ND: CG: cansaço geral ; P: cansaço nas pernas e D: dispnéia intolerável. Teste do qui-quadrado: $p=0,08$.

5.6 Variáveis de oximetria e gasometria arterial

Os resultados da oximetria periférica digital durante o sono, durante o exercício, saturação da hemoglobina arterial média e medida dos gases sanguíneos estão na TABELA 6. Somente a PaO₂ e a PaCO₂ tiveram distribuição normal. A SpO₂min e o T90 foram estatisticamente diferentes entre os grupos (p<0,05). Todos os demais parâmetros de oxigenação foram estatisticamente comparáveis (p>0,05), embora exista uma clara tendência de o grupo D apresentar menor PaO₂ (p=0,07) e menor SaO₂ (p=0,06).

TABELA 6 – Saturação da hemoglobina no sono, exercício e gasometria em repouso, para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=21)	GRUPOS DE PACIENTES		VALOR
		D (n=10)	ND (n=11)	DE
		<i>p</i>		
SpO ₂ basal, %	96,1±1,6	96,2±1,5	96,0±1,8	0,751
SpO ₂ med, %	93,6±1,5	93,4±1,6	93,9±1,4	0,591
SpO ₂ min, %	87,2±4,7	85,1±5,8	89,1±2,5	0,030*
SpO ₂ rep, %	96,4±0,9	96,2±1,2	96,5±0,7	0,845
SpO ₂ pico, %	94,9±1,9	95,3±1,6	94,5±2,2	0,338
SaO ₂ , %	95,1±1,5	94,6±1,3	95,5±1,7	0,060
PaO ₂ , mmHg	77,0±9,0	73,1±7,3	80,3±9,4	0,070
PaCO ₂ , mmHg	37,4±3,7	38,8±3,8	36,2±3,3	0,126
T90, %	5,6±10,6	12,3±3,4	0,2±0,3	0,001*

Nota: teste de Mann-Whitney para as variáveis de saturação (SpO₂), ao nível de significância de 5%. Para as variáveis PaO₂ e PaCO₂ teste t de Student. *p<0,05.

5.7 Contração isométrica voluntária máxima (CIVM)

A CIVM obteve uma média comparável nos dois grupos ($p>0,05$), apesar de uma distribuição assimétrica entre os grupos (FIGURA 7). O grupo D teve uma média de $34,9\pm 13,8$ (18-56) e o grupo ND teve uma média de $36,1\pm 9,8$ (23-60).

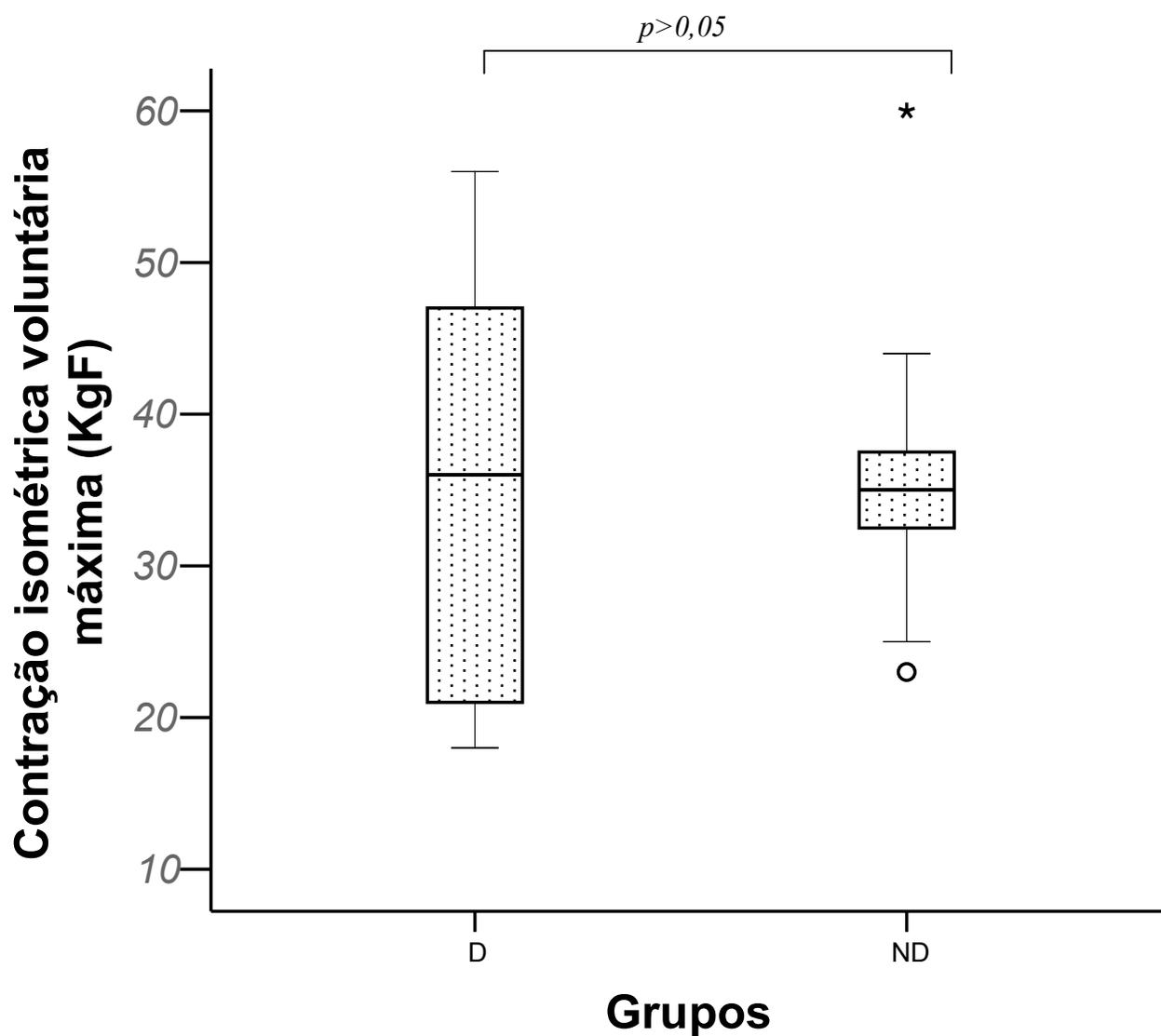


FIGURA 7 – Diferença na CIVM (KgF) entre os grupos D e ND ($p > 0,05$).

5.8 Correlações estatísticas entre algumas variáveis no grupo total (n=21)

Analisando as correlações obtidas entre as variáveis de função pulmonar e variáveis de exercício para o grupo como um todo, obtivemos coeficientes de correlação estatisticamente significativos para várias combinações (TABELAS 7 E 8), sendo as mais significativas: VEF1 (L) x W_{max} (watts) : $r=0,826/p=0,000$; VEF1 (L) x $V'O_{2pico}$ (L): $r=0,738/p=0,000$; VEF1 (L) x PI_{max} (cmH₂O): $r=0,773/p=0,000$ e VEF1 (L) x CIVM (KgF): $r=0,784/p=0,000$. A saturação no pico do exercício (SpO_{2pico}) não se correlacionou com nenhuma das variáveis estudadas em repouso, no sono ou no exercício.

TABELA 7 – Correlação linear significativa estatisticamente entre algumas variáveis avaliadas no estudo para o grupo total (n=21)

VARIÁVEIS	VEF1 (L)	VEF1 (%)	PaO ₂ (mmHg)	IMC (Kg.m ⁻³)	Lactato (mmol)
$V'O_{2pico}$, L	0,738☉	-	0,513Δ	-	0,731☉
$V'O_{2pico}$, %pred	-	-	-	-	0,584¥
W_{max} , watts	0,826☉	0,484Δ	0,652¥	-	0,671¥
W_{max} , %pred	0,717☉	0,559¥	0,572¥	-	0,751☉
PI_{max} , cmH ₂ O	0,773☉	0,527Δ	0,530 Δ	-	0,437Δ
PI_{max} , %pred	-	-	-	-	-
PE_{max} , cmH ₂ O	-	-	-	0,602¥	0,478Δ
PE_{max} , %pred	-	-	-	0,455Δ	-
CIVM, KgF	0,784☉	0,434Δ	0,479Δ	-	0,637¥

Nota: valores correspondem ao coeficiente de correlação de Pearson. Nível de significância de 5%. ☉: $p<0,0001$; ¥: $p<0,01$; Δ: $p<0,05$.

TABELA 8 – Correlação linear significativa estatisticamente entre algumas variáveis avaliadas no estudo para o grupo total (n=21)

VARIÁVEIS	CIVM (KgF)	PI _{max} (cmH ₂ O)	PE _{max} (cmH ₂ O)
V'O ₂ pico, L	0,734 α	0,733 α	0,685 ¥
V'O ₂ pico,%pred	-	0,440 Δ	-
W _{max} , watts	0,846 α	0,772 α	0,594 ¥
W _{max} , %pred	0,756 α	0,577 ¥	0,572 ¥

Nota: valores correspondem ao coeficiente de correlação de Pearson, ao nível de significância de 5%. α : p<0,0001; ¥ : p<0,01; Δ : p<0,05.

5.9 Correlações entre saturação média e mínima no sono e diversas variáveis estudadas.

A saturação média e mínima no sono tiveram correlação significativa com vários parâmetros de função pulmonar e de exercício (TABELAS 9 E 10). No grupo D, a VEF1/CVF % apresentou correlação forte com a saturação mínima no sono. A PI_{max} apresentou correlação igualmente forte e positiva com a saturação média e mínima para o grupo total, mas foi mais notável a correlação entre PI_{max} %predito e a saturação média no sono para o grupo D (r=0,87/p=0,001) (TABELA 9 E FIGURA 8).

Já na análise de correlação com as variáveis de exercício, a potência máxima no exercício correlacionou-se com a saturação média no sono (r=0,50/p=0,005), bem como a sua derivada ajustada para o valor previsto médio (r=0,49/p=0,02), mas após análise de correlação parcial das mesmas, ajustadas para a PaO₂, a correlação não manteve a significância estatística (TABELA 10). Já a frequência cardíaca máxima no exercício correlacionou-se significativamente com a saturação média no sono para o grupo total e para

o grupo ND, mas, igualmente, não resistiu à análise de correlação parcial quando ajustada para o fator idade (TABELA 10).

A pressão arterial diastólica máxima apresentou várias correlações significativas, sendo mais destacada a associação com a SpO₂med (r= -0,94/p<0,0001) no grupo D (TABELA 9 E FIGURA 9).

TABELA 9 – Correlações lineares estatisticamente significativas entre variáveis de saturação no sono e variáveis de função pulmonar e exercício para o grupo total (n=21) e para os grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEIS	GRUPO TOTAL (n=21)		GRUPOS			
			D (n=10)		ND (n=11)	
	SpO ₂ med	SpO ₂ min	SpO ₂ med	SpO ₂ min	SpO ₂ med	SpO ₂ min
VEF1, L	0,54Δ	0,47Δ	-	-	-	-
VEF1, %Pred	0,44Δ	-	-	-	-	-
VEF1/CVF %	-	-	-	0,87¥	-	-
PI _{max} , cmH2O	0,74□	0,53Δ	0,72Δ	-	0,77¥	-
PI _{max} , %pred	0,53Δ	0,55Δ	0,87¥	-	-	-
W _{max} , watts	0,59¥	-	-	-	-	-
W _{max} , %pred	0,49Δ	-	-	-	-	-
FC _{max} , bpm	0,50Δ	-	-	-	0,68Δ	-
PAD _{max} , mmHg	-0,45Δ	-	-0,94□	-0,70Δ	-	-

Nota: os valores correspondem a coeficientes de correlações lineares de Spearman ao nível de significância de 5%. □: p<0,0001; ¥: p<0,01; Δ: p<0,05.

TABELA 10 – Correlações parciais para W_{max} (watts) e FC_{max} (bpm)

VARIÁVEIS	CORRELAÇÕES LINEARES		CORRELAÇÕES AJUSTADAS	
	SpO ₂ med (%)		SpO ₂ med (%)	
W _{max} , watts	r= 0,590	P= 0,005	r=0,220	p=0,350*
FC _{max} , bpm	r=0,500	p=0,020	r=0,214	p=0,364#

Nota: Correlações lineares de Spearman e correlações parciais. *valor de p ajustada para PaO₂ (mmHg); # valor de p ajustada para idade (anos).

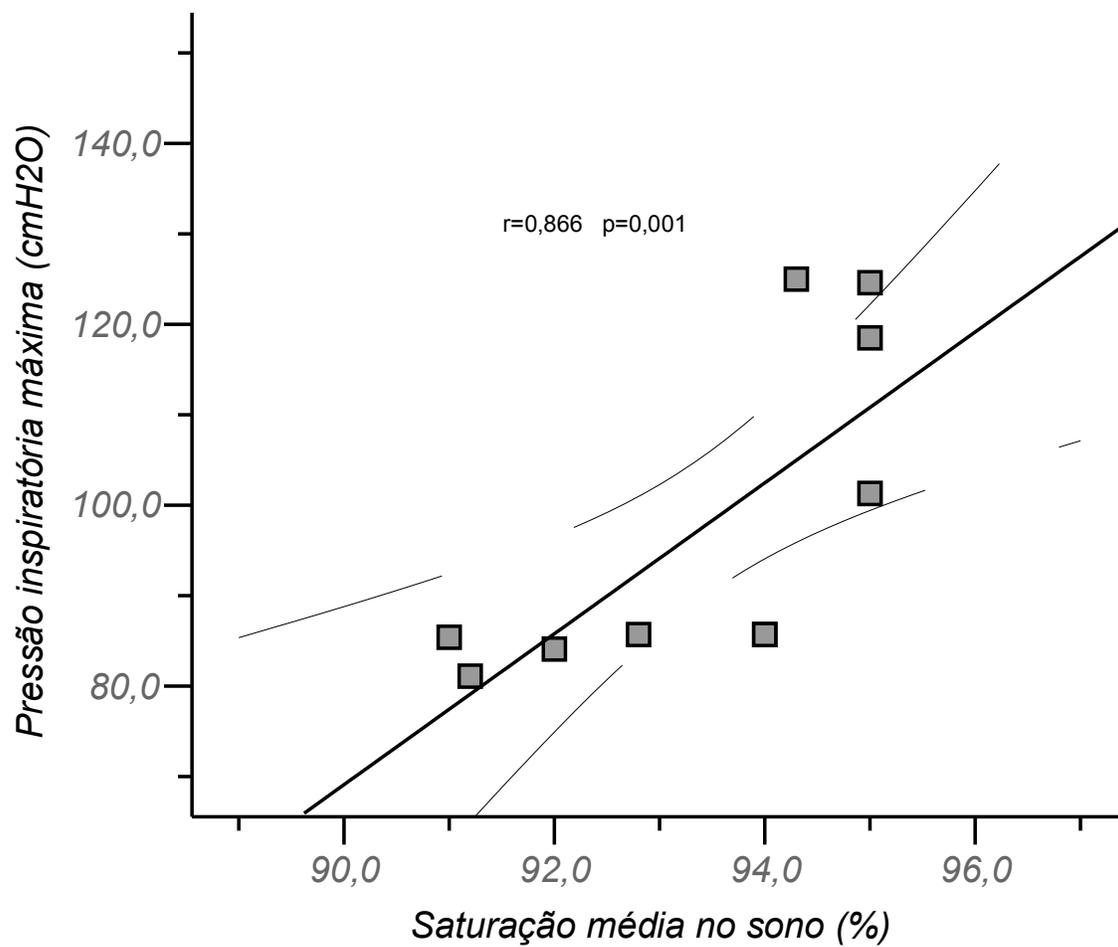


FIGURA 8 – Correlação entre a PI_{max} e SpO₂med para o grupo D.

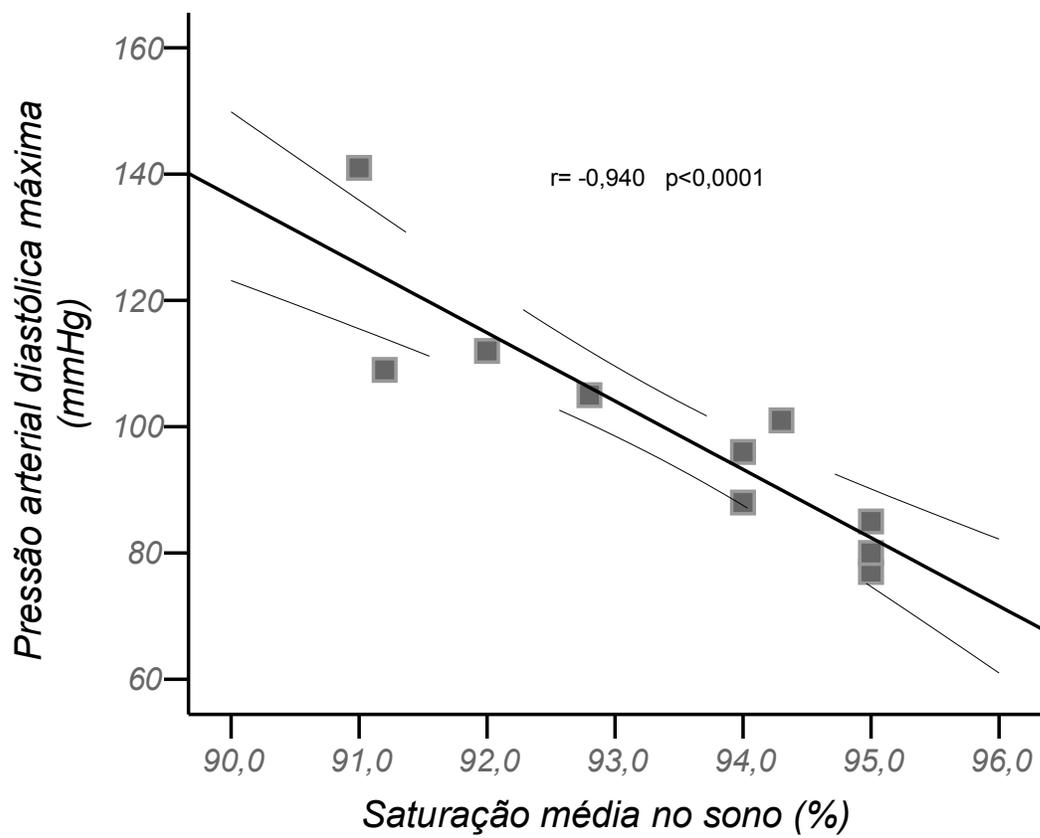


FIGURA 9 – Correlação entre PAD_{max} e SpO_{2med} para o grupo D.

5.10 Proteína C reativa

O grupo D teve significativamente mais pacientes com PCR acima de 3mg/L. Os dois pacientes que apresentaram valores acima do normal no grupo ND, tiveram seus níveis apenas um pouco acima do normal (FIGURA 10). O grupo D teve seis pacientes com níveis acima do normal (3,8mg/L; 7,8mg/L; 8,6mg/L; 9,7mg/L; 15,1mg/L e 32,1 mg/L). O grupo ND teve dois pacientes com níveis ligeiramente acima do normal (3,7mg/L e 4,1mg/L).

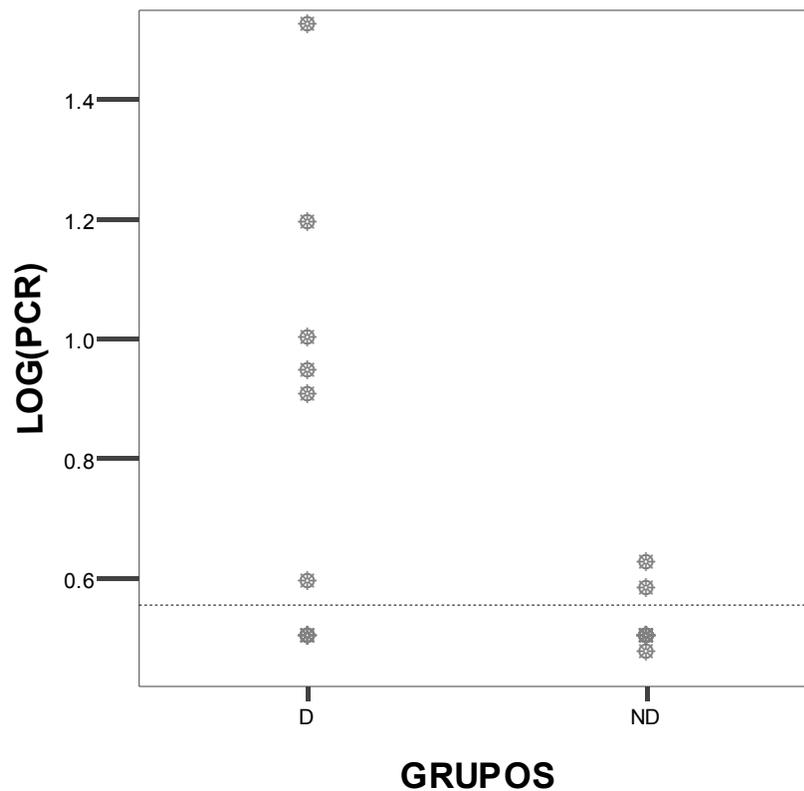


FIGURA 10 – Distribuição da PCR entre os grupos D e ND ($p < 0,05$). A linha tracejada representa o limite entre valores normais e elevados.

5.11 Hematimetria

Os valores da contagem de leucócitos (cél/mm³) e plaquetas, nível de hemoglobina (g/dL) e hematócrito (%) são mostrados na TABELA 11. Os níveis de hemoglobina foram significativamente menores no grupo D. O número de leucócitos foi comparável entre os grupos apesar de um pouco maior no grupo D.

TABELA 11 – Hematimetria dos pacientes no grupo total (n=21) e nos grupos dessaturador (n=10) e não-dessaturador (n=11).

VARIÁVEIS	GRUPO TOTAL (n=21)	GRUPOS		VALOR DE <i>p</i>
		D (n=10)	ND (n=11)	
LEUCÓCITOS X 10 ³ /mm ³	7,5 (4,5-11,4)	8.0±2.1	6.9±1.7	0,211
HEMATÓCRITO (%)	41,8 (33 – 49)	40,2±4,2	43,1±2,6	0,07
HEMOGLOBINA (g/%)	13,8 (12 – 16)	13,3±1,14	14,3±0,9	0,04 *
PLAQUETAS X 10 ³ /mm ³	242 (134 – 341)	247±67	237±33	0,674

Nota : Para o grupo total () representa valores mínimo/máximo. Para os grupos em separado média±desvio padrão da média. Valores de *p* com significância ao nível de 5%. Comparações pelo teste *t* de Student. **p*<0,05.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes com DPOC leve/moderado, em nosso estudo, tiveram desempenho ao exercício relativamente bem preservado, e não encontramos um efeito estatisticamente significativo da dessaturação noturna sobre a capacidade aeróbia, mas os ajustes de pressão arterial diastólica máxima parecem depender do grau de dessaturação noturna, sendo que este resultado não foi observado para a pressão sistólica e frequência cardíaca. Os ajustes ventilatórios foram semelhantes nos dois grupos e observamos uma tendência a modulação no nível da PCR dependente da dessaturação noturna, que associou-se a redução, em média, no nível de hemoglobina do grupo dessaturador.

A busca na base de dados da Internet *medline*, com o cruzamento das palavras em inglês “chronic obstructive pulmonary disease (title/abstract)” AND “exercise (title/abstract)” (apenas para dimensionar o problema, pois outras bases de dados foram também consultadas) resultou no achado de 1.585 artigos que tratam das diversas características de exercício nos pacientes com DPOC. Por outro lado, destes, somente 6 tratam da capacidade de exercício nos estágios iniciais da doença, especificamente os estágios leve e moderado (GOLD).

A importância de estudar este grupo de pacientes baseia-se na maior consciência geral da sociedade médica, sociedade em geral e organizações, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre a previsão de que a DPOC se tornará a terceira causa de morte no mundo em 2020 (RABE, 2007). Assim é imperioso implementar ações de prevenção, tratamento e reabilitação destes pacientes, especialmente nos estágios iniciais, para podermos conhecer a evolução da doença e gerar ações de prevenção secundária, pois

segundo o último *GOLD executive summary* (2007) “todos os esforços devem ser feitos para identificar a doença nos seus estágios iniciais” (GOLD, 2007).

Quando analisados juntos, os pacientes com doença leve/moderada podem formar 80% dos pacientes com DPOC entre 45 e 64 anos, e podem chegar a atingir mais de 90% dos pacientes com DPOC na faixa etária entre 75 e 84 anos (MANNINO, 2006). Apesar desta alta prevalência relativa, são os que menos consomem recursos diretos de saúde. Entretanto, na prática nada sabemos sobre consumo de recursos indiretos, como a auto-medicação, uma vez que sabe-se que este grupo (leve/moderado) tem evidências de inflamação nas vias aéreas, percepção de baixa qualidade de saúde, dispnéia crônica relacionada à atividades de vida diária e níveis reduzidos de atividade física (OFIR, 2007).

Menos ainda se sabe sobre a qualidade do sono destes pacientes e há somente uma referência muito indireta da influência da dessaturação noturna sobre a atividade muscular durante o exercício ou sobre marcadores de inflamação sistêmica associados a este distúrbio respiratório do sono.

Verificando nossos resultados, inicialmente analizaremos alguns dados antropométricos e de função pulmonar, e, em seguida, dados de exercício e sono nestes indivíduos.

6.1 Antropometria e características gerais

Constatamos que não tivemos caso de desnutrição no grupo total ($IMC < 18 \text{ Kg.m}^{-2}$), mas tivemos quatro pacientes com depleção nutricional ($IMC < 21 \text{ Kg.m}^{-2}$), sendo três no grupo D e um no grupo ND. A desnutrição pode ocorrer em 10 a 15% dos pacientes nos estágios leve/moderado, e pode alcançar mais de 50% dos indivíduos com doença

grave/muito grave (TKÁK, 2007). Para os pacientes com doença leve/moderada, Landbo e col. (1999) encontrou que a relação entre IMC e mortalidade tem a forma gráfica de U, com os extremos tendo um pior prognóstico, e aqueles com IMC entre 20-25 Kg.m⁻² tendo o melhor prognóstico.

Por outro lado, dois pacientes apresentaram sobrepeso no grupo D e cinco no grupo ND, sendo que neste último grupo havia um paciente obeso grau I e um obeso grau II (OMS). Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos quanto ao IMC, o peso médio entre os mesmos obteve um valor limiar de significância ($p=0,071$), sendo que este fato pode ter importância no contexto de nosso objetivo neste estudo, pois a massa magra livre de gordura não foi analisada e a obesidade tem importância quando se trata de medir marcadores inflamatórios, pois sabe-se que a obesidade está associada a ativação de fatores pró-inflamatórios, inclusive aumento independente da proteína C reativa (TAUMAN, 2007).

Quanto à distribuição dos gêneros, o grupo D incluiu mais pacientes do sexo feminino, embora não haja evidência na literatura de que o sexo feminino esteja mais predisposto à dessaturação noturna. Quanto à capacidade de exercício, estudo recente controlado e com grande número de pacientes, mostrou que quando comparados pela escala GOLD homens e mulheres tem respostas fisiológicas e de trocas gasosas semelhantes ao exercício incremental cicloergométrico (PINTO-PLATA, 2007). Além disso, analisamos também variáveis que refletem a capacidade de exercício cicloergométrico corrigidas por equações preditivas, que levam em consideração o sexo.

Ao analisarmos os escores MRC, verificamos ausência de diferença estatística entre os grupos. Na FIGURA 1 vê-se que para o grupo GOLD II houve distribuição relativamente uniforme dos escores MRC (1 e 2) entre os grupos, mas no grupo GOLD I houve relativamente mais indivíduos com escore MRC 2 entre os dessaturadores. Foi demonstrado

que os escores médios no domínio sintoma do *St. George's Respiratory Questionnaire* (*SGRQ*) em pacientes ambulatoriais homens com escore MRC grau 2 foram comparáveis àqueles de pacientes com dispnéia grau 3 ou acima (SPRUIT, 2007). Apesar da amostra ser pequena para análise desta evidência, seria importante saber, em estudos posteriores, se pacientes com dessaturação noturna e $VEF1 > 80\%$ (GOLD I) teriam proporcionalmente mais escore elevados do que os não-dessaturadores. Isto porque apesar do MRC ser um instrumento subjetivo, é validado nos estudos sobre epidemiologia da DPOC e se correlaciona bem com outras medidas de estado de saúde podendo ajudar a prever a utilização de recursos e mortalidade, com maior acurácia do que o $VEF1$ isoladamente (VIEGI, 2007).

Da mesma forma, a distribuição entre fumantes e ex-fumantes foi semelhante entre os dois grupos de pacientes. O uso de corticóide inalatório também esteve uniformemente distribuído entre os grupos, e aproximadamente 40% dos pacientes usavam CSI no momento do estudo. Isto difere da recomendação do último painel GOLD, onde os CSI só estariam indicados a partir do estágio III (grave) da doença, para reduzir as exacerbações (GOLD, 2007). No entanto, seu uso parece ser, na prática, mais liberal, pois em recente estudo sobre a capacidade de exercício em pacientes no estágio I de DPOC, 33% usavam CSI (OFIR, 2007).

6.2 Provas de função pulmonar

Os grupos foram semelhantes quanto aos parâmetros da espirometria, em média. Na avaliação dos volumes pulmonares, o grupo D teve um volume residual maior, em média, mas sem alcançar significância estatística ($p=0,100$). Um dos mecanismos propostos para

explicar a dessaturação noturna nos pacientes com DPOC é a redução da CRF durante o sono. Os grupos que estudamos tiveram valores médios iguais de CRF, e, tendo o grupo D um maior VR (mas não estatisticamente significativo), esperaríamos durante o sono uma redução menor da CRF neste grupo, justamente o grupo dessaturador. No entanto, os estudos não são concordantes quanto ao papel dos volumes pulmonares na dessaturação noturna. Em nosso estudo, a CPT % predito apresentou significância estatística limiar ($p=0,06$) em correlação à SpO_2 med no sono do grupo D (resultado não mostrado). O VR e a CRF não se correlacionaram com a saturação média no sono.

É interessante conjecturar, baseado nos estudos dos mecanismos responsáveis pela formação dos volumes pulmonares, que, tendo o grupo ND cinco pacientes em sobrepeso e dois obesos, seu volume residual, em média poderia realmente ser menor, pois a obesidade pode causar um efeito restritivo à expansão diafragmática e diminuir o VR em repouso e em posição ortostática (ATS, 2002). Os pacientes como um todo não apresentaram evidência de hiperinsuflação (maior CPT = 118 % predito).

A única prova de função pulmonar que apresentou diferença significativa entre os grupos foi a medida da PE_{max} (cmH₂O). Este fato deve-se, provavelmente, a uma combinação de fatores, todos determinantes na geração de força expiratória. Em primeiro lugar o menor volume residual do grupo ND. Em segundo lugar o fato de este grupo ter mais pessoas do sexo masculino, onde estas pressões são mais altas e em terceiro, o fato de uma discreta obstrução de vias aéreas maior no grupo ND, apesar de estatisticamente semelhantes, o que faria os músculos expiratórios mais “treinados”, obtendo esta diferença. Após correção para equações preditivas, no entanto, os grupos apresentaram medida da PE_{max} % predito semelhantes.

A PI_{max} foi semelhante nos grupos. A Pressão inspiratória gerada pode ser importante determinante da ventilação pulmonar durante o sono não só dos pacientes com DPOC, mas também daqueles com doenças neuromusculares. Apesar da pressão inspiratória máxima ter sido semelhante nos grupos, não existem dados na literatura sobre pressões sub-máximas geradas, exceto por pressão esofágica durante o sono. As pressões sub-máximas seriam mais importantes de se estudar, pois durante o sono as pressões geradas são sub-máximas, e, além disso, os estudos deveriam corrigir as pressões sub-máximas para os volumes pulmonares correspondentes.

6.3 Sono

A estrutura do sono dos pacientes com DPOC é considerada alterada (WEITZEMBLUM, 2004). Muitos pacientes tem queixas de sono de pobre qualidade e a eficiência do sono é reduzida; há aumento da latência do sono; o tempo total do sono é reduzido e períodos de despertares são freqüentes e prolongados. As causas destas alterações passam pela tosse noturna, piora da obstrução a noite, o uso de drogas que interferem na arquitetura do sono, como a teofilina e os efeitos da idade sobre o sono (WEITZEMBLUM, 2004).

No entanto, como sublinha este autor, estas conclusões foram baseadas em estudos contemplando pacientes com DPOC muito grave, na sua maioria. No *Sleep Heart Study*, que investigou 5.954 pacientes, sendo 1.132 pacientes com DPOC, não foi observado diferença significativa na arquitetura do sono entre os pacientes no quartil mais baixo do VEF1 comparado ao quartil mais alto, com a arquitetura geral do sono minimamente afetada quando comparado aos pacientes normais.

Apesar destas considerações em relação à arquitetura do sono em pacientes com DPOC leve/moderado, nosso estudo encontrou uma arquitetura do sono muito alterada. Houve aumento pronunciado do sono superficial, reduzindo a proporção do sono delta, além de redução significativa do sono REM. Alguns pacientes não atingiram o sono REM, e o tempo total de sono foi reduzido. Os grupos não apresentaram diferença significativa nesta arquitetura alterada do sono.

Acreditamos que diversos fatores concorreram para esse resultado. O principal sendo conhecido na área da medicina do sono como “efeito de primeira noite” : dificuldade de conciliar o sono em ambiente estranho, apesar dos pacientes terem recebido uma pequena aula previamente, com imagens do local e todas as informações e dúvidas sendo sanadas. O laboratório de sono tinha revestimento da sua parede com material isolante do som, o que garantia absoluto silêncio no quarto. Outro fator que provavelmente influenciou os resultados foi o fato do laboratório de sono não ser dentro do hospital, o que gerou expectativas nos pacientes. A literatura também levanta o fato de que certas diferenças na arquitetura do sono entre os estudos podem sofrer influências da época do ano em que o estudo é realizado (inverno/verão) e o método de estadiamento do sono, pois alguns *softwares* são inadequados e não se recomenda que o estadiamento seja totalmente automatizado (WEITZEMBLUM, 2004). Este não foi o caso do nosso estudo, pois usamos critérios universalmente aceitos (Rechtschaffen & Kales), com laudos sendo manualmente confirmados por profissional especialista na área.

No entanto, nosso objetivo primário era excluir pacientes com SAOS (IAH>5 eventos/hora) e estudar os efeitos da dessaturação noturna leve, e não estudar a arquitetura do sono dos pacientes com DPOC, o que exigiria um mínimo de seis horas de sono para todos os pacientes, idealmente. Nosso objetivo era avaliar os distúrbios respiratórios do

sono, e neste contexto, achamos que os resultados da oximetria noturna foram suficientemente discriminadores para separar dessaturadores de não-dessaturadores noturnos pelos critérios adotados, como podemos ver pelo T90 que foi significativamente diferente entre os grupos ($p=0,001$).

Os pacientes eram normoxêmicos ou hipoxêmicos leves, com a PaO_2 sempre acima de 60 mmHg, em repouso, durante o dia. Os dois grupos eram semelhantes quanto à PaO_2 e $PaCO_2$ ($p>0,05$). A saturação basal e a saturação média no sono também foram estatisticamente comparáveis ($p>0,05$), porém a saturação mínima no sono foi diferente entre os grupos ($P<0,05$). Esta situação caracteriza uma população com distúrbios do sono e dessaturação noturna leve, o que não surpreende, pois a função pulmonar de nossos grupos de estudo, apesar de serem considerados leve/moderado, foi em média, muito boa (VEF1 médio de 76%pred), incluindo muitos pacientes inclusive com a VEF1 acima de 80% do previsto.

Este é o primeiro estudo polissonográfico até onde pudemos conhecer, em pacientes com DPOC nos estágios iniciais da doença. Todos os outros estudos contemplaram pacientes com ampla gama de variação na função pulmonar, especialmente os graves/muito graves, que estão sujeitos às dessaturações mais graves e mais prolongadas. Em recente estudo sobre sono em pacientes com DPOC nos estágios leve/moderado (assim pretende ser, no título do trabalho), mas que na verdade incluiu alguns pacientes nos estágios grave/muito grave da doença pelos critérios do GOLD, Kryger e col. (2007) encontraram saturação média do sono de 93%, semelhante ao nosso resultado (93,6%). Em estudo polissonográfico de pacientes com DPOC normoxêmicos/hipoxêmicos leves (PaO_2 médio de 70 mmHg para o grupo D e 75 mmHg para o grupo ND) Fletcher e col (1992) encontraram saturação média no sono de 92% para o grupo D e 94% para o grupo ND. Neste estudo, no entanto, apesar da

PaO₂ ser semelhante ao nosso estudo, o VEF1 (%pred) médio foi 40%, e havia diferença significativa ($p < 0,0001$) na saturação basal entre os grupos.

Os estudos que incluem pacientes do estágio I ao IV da doença e tem a saturação basal ou a PaO₂ diferentes entre os grupos, tem chance muito maior de encontrar diferenças significativas nos diversos parâmetros de dessaturação noturna, como a saturação média.

A saturação mínima no sono foi significativamente diferente entre os grupos em nosso estudo. Isto reflete a profundidade de alguns episódios de dessaturação não relacionada à SAOS. A menor confiança que em geral os autores tem em relação à saturação mínima parece ser devido a sua probabilidade maior de refletir um artefato do exame, como por exemplo um movimento do paciente no leito. No entanto, a saturação média reflete muitos episódios de dessaturação, inclusive aqueles que preenchem o critério de Block e col. que adotamos, e que praticamente não podem ser simulados por artefatos, segundo este autor. Mesmo assim alguns autores encontraram associações, como a correlação significativa entre a PI_{max} %predito, o VEF1 em L e a saturação mínima no sono, semelhante ao nosso resultado (TABELA 9).

A variação (delta) da saturação média entre o repouso e o pico do exercício não foi clinicamente significativa (máximo de 2% em média). No entanto a queda da saturação no sono foi muito mais pronunciada (média de 9%). Isto é particularmente importante se levarmos em consideração que muitos pacientes com DPOC são coronariopatas ou tem fatores de risco para doenças vasculares. Em estudo sobre estresse miocárdico, calculou-se que a demanda de fluxo sanguíneo miocárdico durante o sono, no período REM, em 30% dos pacientes com DPOC e dessaturação noturna, excedia a demanda durante o exercício máximo em esteira (WEITZEMBLUM, 2004). Apesar deste ser um estudo único, dá a dimensão do estresse miocárdico durante o sono em períodos de dessaturação, e não é de se

surpreender que em estudos de pacientes com distúrbios respiratórios do sono tão grandes como o *Sleep Heart Health Study* (6.441 pacientes), após múltiplos ajustes de variáveis de confusão, os pacientes com distúrbios respiratórios do sono tenham um *Odds Ratio* ajustado de 3.4 (1.03-11,2) para taquicardia ventricular não-sustentada, 1,74 (1,11-2,74) para ectopia ventricular complexa e 4.02 (1,03-15,74) para fibrilação atrial (MEHRA, 2006).

A saturação mensurada pela gasometria foi menor em média do que aquela mensurada na oximetria digital, tanto durante o basal do sono quanto ao basal (repouso) antes do exercício. Esta diferença pode dever-se a várias razões, como o tempo gasto para realizar a gasometria, comparado à medida em tempo real da oximetria digital, posição corporal diferente na medida, gravidade da função pulmonar, técnicas diferentes de medida (oximetria e gasometria) e erro inerente à aparelhagem (erro $\pm 2\%$ segundo fabricantes de oximetria). Apesar de normal e sem diferença estatística significativa, o grupo D teve uma PaCO₂ ligeiramente mais alta (TABELA 6).

6.4 Capacidade de exercício e força periférica

A capacidade de exercício dos pacientes com classificação de gravidade leve/moderado mostrou valores médios muito próximos de valores considerados normais. Existem dois estudos que avaliaram a capacidade do exercício cicloergométrico em pacientes com estágio I (GOLD). Em um, o estágio GOLD I foi comparado ao estágio GOLD 0 (que já não faz parte da classificação GOLD mais atual). Neste estudo em que o grupo 0 foi considerado o grupo controle (apesar de tabagistas e sintomáticos) não foi observada diferença entre os grupos quanto à capacidade aeróbia máxima (PINTO-PLATA, 2007). No segundo estudo, vinte e um pacientes no estágio I foram comparados à controles

normais (não tabagistas, mas com mesmo nível de atividade física diária). Neste estudo houve diferença significativa quanto à capacidade aeróbia e diferenças mais significativas quanto ao comportamento da ventilação, com hiperinsuflação dinâmica no exercício (OFIR, 2007). Nosso estudo apresentou valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ previstos superiores aos dois estudos citados, mesmo quando nosso estudo incluía pacientes classificados como moderado (GOLD II). Porém a média de idade foi menor em nosso estudo e podem haver diferenças culturais de atividade física de vida diária entre pacientes de países economicamente distintos.

A capacidade de exercício parece estar significativamente relacionada à mortalidade, quando discriminada a partir de certos valores, em pacientes com DPOC. Assim, para um $\dot{V}O_{2\text{pico}} > 995$ mL/min (valor que corresponde aos nossos casos) foi observada mortalidade zero em cinco anos de seguimento, ao contrário de um $\dot{V}O_{2\text{pico}} < 654$ mL/min que está associado a uma mortalidade de 60% em cinco anos (OGA, 2003).

Os pacientes no estágio I/II também tem sua capacidade de exercício relativamente bem preservada quando mensurada pelo TC6, ao longo de cinco anos (CASANOVA, 2007), tendo deterioração progressiva da capacidade de exercício ao longo de cinco anos somente aqueles com $VEF1 < 50\%$ predito. Aqueles no estágio II, no mesmo estudo, tiveram uma proporção de 24% com um declínio do TC6 significativo neste período, e este grupo foi o que mais apresentou queda anual do VEF1. É uma questão em aberto saber se este subgrupo poderia também ter apresentado redução significativa da distância caminhada após 5 anos, avaliada pelo TC6 devido a efeitos da dessaturação do sono por SAOS ou dessaturação noturna sem SAOS.

Muitas variáveis do exercício tiveram correlação significativa com provas funcionais pulmonares. O VEF1 em L teve estreita correlação estatística com a $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (L), mas seus

correspondentes valores em relação ao previsto obtiveram correlação limiar ($p=0,058$), não reproduzindo assim achados de outros autores (HEIJDRÁ, 2003; NAKAMURA, 2004) que encontraram as duas correlações significativas. Em nosso caso, o estudo de uma população mais restrita (GOLD I/II) pode ter limitado essas associações.

Já a relação que encontramos entre a potência máxima (watts) e o VEF1 %predito não nos surpreende, pois usamos a fórmula de Wassermann (NEDER, 2003). Nesta fórmula, o incremento da carga é diretamente proporcional ao peso e estatura, e o VEF1 %predito é proporcional à estatura nas formulas preditivas. Portanto, como as variáveis dos dois eixos são diretamente proporcionais à estatura, há uma chance maior de correlações significativas. Já no estudo de Heijdra e col. (2003) não foi encontrada relação entre a potência máxima e a VEF1 %predito, onde foi utilizado um protocolo em degrau com incremento fixo de 16 watts/min. Estudando pacientes DPOC leve/moderado, Wetering e col. (2006) encontraram correlação significativa entre W_{max} (watts) e a CIVM de membros superiores ($p<0,01$) e com a força de quadríceps ($p<0,01$), concordantes com nossos achados. Porém, neste estudo de 120 pacientes leve/moderado a W_{max} (watts) não se correlacionou com a VEF1 %predito, ao contrário de nosso estudo.

Na avaliação da força periférica pela CIVM, as correlações foram significativas com o VEF1(L), VEF1 %predito, a PaO_2 e o lactato pós-exercício. Alguns achados são comparáveis com a literatura, como a correlação significativa entre o VEF1 %predito e a CIVM do quadríceps (CORONELL, 2004). O achado de forte correlação estatística positiva entre a CIVM e o VEF1 (L) em nosso trabalho não reproduz resultados da literatura em relação à CIMV de quadríceps (CORONELL, 2004; SERRES, 1998).

A correlação entre a PaO_2 e a força periférica em nosso estudo é concordante com outros estudos, mesmo avaliando um grupo mais restrito. A PaO_2 foi significativamente

associada à força periférica no estudo de Amann e col. (2006) e correlacionou-se também com a *endurance* no exercício (SERRES, 1998; KOECHLIN, 2005), uma variável (a *endurance*) que pode ser de forma equivalente comparada a potência máxima, que avaliamos, e na correlação positiva e moderada com a PaO₂.

Uma limitação importante de nosso estudo é não realizar a medida da massa corpórea livre de gordura (MCLG). A falta de correspondência entre o IMC e a CIVM em nosso estudo, é desafiada nos estudos em que se leva em consideração a MCLG, como no estudo de Heijdra e col. (2003), onde a associação entre a força periférica e a MCLG é muito mais direta e estreita do que quando comparada ao IMC.

6.5 Capacidade de exercício e dessaturação noturna

As variáveis de polissonografia e variáveis de exercício não diferiram entre os grupos estudados, apesar de os valores das variáveis de exercício serem um pouco menores no grupo D. No que se refere às conseqüências da dessaturação noturna intermitente nos pacientes com DPOC, elas são desconhecidas e ainda não foram estudadas completamente até agora. Já foram estudadas, embora com poucos trabalhos, na dessaturação noturna relacionada à SAOS.

Na DPOC, os primeiros estudos, historicamente, foram as relações entre a dessaturação noturna e a hipertensão pulmonar. Após vários anos de pesquisa, os modelos animais foram considerados inadequados, pois a resposta de remodelamento nas cobaias à hipóxia intermitente é essencialmente uma muscularização das artérias pulmonares, enquanto que no homem o remodelamento é essencialmente uma proliferação e fibroelastosis endotelial (ZIELINSKI, 2005).

Havia sido demonstrado uma diferença importante na resposta cardiopulmonar entre os dessaturadores e não-dessaturadores, com picos de hipertensão pulmonar claramente associados aos episódios de dessaturação (FLETCHER, 1989), sugerindo que poderia estar aí a causa da hipertensão pulmonar crônica que tanto causava prejuízo aos pacientes com DPOC grave, principalmente a limitação aos exercícios.

O mesmo autor (FLETCHER, 1992) demonstrou redução da mortalidade, aplicando oxigenioterapia noturna entre os pacientes com dessaturação noturna em comparação a pacientes sem dessaturação noturna. Posteriormente, em outro estudo, Chaouat e col. (1999) não observaram modificação na mortalidade após uso de oxigenioterapia noturna em dessaturadores.

É certo que existe uma relação entre a hipoxemia diurna basal em repouso nos pacientes com DPOC e a hipertensão pulmonar (CHAOUAT, 1997), e, naturalmente, quanto maior a hipoxemia de repouso diurna e especialmente quanto menor a saturação periférica de oxigênio, maior a chance de apresentar dessaturação significativa durante o sono (ZANCHET, 2006), em parte devido às características da curva de dissociação da hemoglobina. Não provado até hoje, no entanto, é que a dessaturação noturna possa, independentemente, apesar de os dessaturadores terem níveis de endotelina-1 significativamente mais elevada (TRAKADA, 2001), causar hipertensão pulmonar e cor pulmonale em pacientes com DPOC.

A hipertensão pulmonar tem uma interface com nosso trabalho, pois a mesma pode afetar a capacidade de exercício. Nenhum paciente tinha sinais clínicos de hipertensão pulmonar e a maioria tinha exame ecocardiográfico, todos negativos para hipertensão pulmonar. Os testes de exercício não foram planejados para estudar a hipertensão pulmonar,

portanto não avaliamos a relação entre ventilação espaço morto / ventilação minuto, ou as trocas gasosas no exercício.

Mais recentemente os estudos se voltaram para a relação entre a hipoxemia intermitente experimental e a função cardíaca esquerda, o baroreflexo e a atividade muscular de cobaias. Outro modelo em que os efeitos da dessaturação noturna começaram a ser estudados foi a SAOS, onde neste contexto, observou-se que a dessaturação noturna estava associada a polineuropatia periférica (MAYER, 1999; LUDEMANN, 2001), redução do metabolismo energético muscular (VANUXEN, 1997), alterações bioquímicas e estruturais no músculo esquelético de pacientes com SAOS (SAULEDA, 2003), aumento do risco de doenças cardiovasculares (MCNICHOLAS, 2007; SUZUKI, 2006), alteração do baroreflexo e hiperatividade simpática (MONAHAN, 2006; LEUENBERGER, 2005), efeitos deletérios sobre o miocárdio (RAMOND, 2006; DURSUNOGLU, 2005; ALONSO-FERNÁNDEZ, 2005), inflamação sistêmica de baixo grau (BARCELÓ, 2006; MINOGUCHI, 2006), arritmias cardíacas (MEHRA, 2006), alterações metabólicas, disfunção endotelial, alterações no estresse oxidativo (MCNICHOLAS, 2007) e alterações na capacidade de exercício (LIN, 2006; PAN, 2005; OZTURK, 2005).

Como quase todas estas alterações acabam sendo determinantes potenciais nos ajustes mecânicos, metabólicos, hemodinâmicos e musculares do exercício, é pertinente saber se pacientes com DPOC sofreriam redução da sua capacidade de exercício devido a dessaturação noturna (sem SAOS), independentemente da PaO_2 diurna, apesar de sabermos que os mecanismos, o tempo de dessaturação e os critérios na sua definição são essencialmente diferentes.

No presente trabalho, pudemos mostrar que a dessaturação noturna sem SAOS não é capaz de afetar significativamente a capacidade de exercício em um grupo de pacientes com DPOC de grau leve/moderado e sem co-morbidades importantes. Quanto a este questionamento, encontramos referência a somente um trabalho na literatura. O trabalho de Mulloy e col. (1996) comparou a $V'O_{2\text{pico}} \%$ predito e a $W_{\text{max}} \%$ predito entre grupos D e ND, mas este não foi um desfecho primário daquele estudo, que era examinar as relações entre a dessaturação noturna e a dessaturação no exercício. Todos os parâmetros de exercício cicloergométrico foram estatisticamente semelhantes entre os grupos, neste trabalho, semelhante ao nosso resultado, mas o grupo ND era significativamente mais jovem ($p < 0,05$) e a PaO_2 era significativamente menor em média no grupo D ($p < 0,05$), além de contemplar estágios mais graves da doença.

É provável que o grau de dessaturação, a profundidade das mesmas e sua frequência tenha relação com algumas alterações metabólicas, musculares e cardiovasculares, mas pelo fato de que nosso grupo apresentou dessaturações leves, os ajustes destas variáveis tenham tornado possível suplantar estas alterações. Também, talvez a metodologia usada para avaliar o exercício não tenha sido suficientemente sensível para detectar as diferenças, pois na verdade não medimos débito cardíaco e pressão na artéria pulmonar durante o exercício.

Observando a tabela 12 abaixo, vemos que cinco estudos controlados e um estudo não-controlado conseguiu demonstrar diminuição da capacidade aeróbia em pacientes com SAOS. Dois destes estudos usaram CPAP, um controlado e outro não-controlado, para verificar se, corrigida a dessaturação noturna, haveria melhora na capacidade de exercício. No estudo controlado, houve significativa melhora dos parâmetros de exercício

cicloergométrico cardiopulmonar após uso de CPAP. No segundo estudo, apesar de não-controlado, também houve significativa melhora para os mesmos desfechos.

Ao contrário, outros autores não encontraram modificações na capacidade de exercício (9 estudos), sendo que em três deles houve uso de CPAP para verificar a mesma hipótese anteriormente discutida. Apesar do principal evento deletério associado à SAOS ser a dessaturação noturna, como apontam os autores, sabemos que na SAOS outras alterações fisiopatológicas podem causar prejuízo ao organismo, como alterações do retorno venoso (pelo aumento da pressão intratorácica durante os períodos de apnéia obstrutiva) e alterações inflamatórias nos músculos respiratórios por sobrecarga de sucessivas esforços para vencer a obstrução alta (PATIL, 2007).

A explicação para estas diferenças nos estudos com pacientes portadores de SAOS é complexa. Em primeiro lugar, as características gerais dos pacientes são muito diversas entre os estudos. Alguns estudos só estudam casos graves da doença enquanto outros trabalham com casos leves, moderados e graves. O tempo de estudo também foi muito variável. As co-morbidades não são universalmente levadas em consideração.

As alterações mínimas ou iniciais seja na capacidade oxidativa, seja nas propriedades e tipos de fibras musculares, são passíveis de serem compensadas por ajustes sistêmicos no contexto do exercício e “as respostas se modificam substancialmente de acordo com a influência de diferentes moduladores, tais como idade, sexo, a natureza e a intensidade do exercício, a posição corporal e o grau de condicionamento físico” (NEDER, 2003).

TABELA 12 – Características dos estudos sobre capacidade de exercício nos pacientes com SAOS.

AUTOR	<i>n</i>	Tipo de estudo	IAH	CPAP/mod. cap. exerc.	SpO ₂ med/SpO ₂ min
Przybylowski	29	NC	57,6	S/N	V'O ₂ /SpO ₂ med p<0,05
Kaleth	23	C	24,7	N/N	NR
Bonanni	13	C	35,7	N/N	NR
Lin	20	C	47,3	N/S	V'O ₂ /ID p<0,05
Schlossen	36	C	26,6	S/S	NR
Öztürk	19	C	46,0	N/N	NR
Maeder	89	NC	34,0	N/N	NR
Pan	30	C	-	N/S	V'O ₂ %pred/SpO ₂ min . p<0,05
Tryfon	17	C	33,3	N/N	FC _{max} / SpO ₂ min. p<0,05
Edward S.	9	Endurance	48,0	S/S	NR
Taguchi	6	NC	62,5	S/S	NR
Konermann	30	NC	40,2	S/N	NR
Nowinski	9	CSO	-	S/N	NR
Alonso-Fernández	41	C	43,6	S/N	NR
Vanuxen	12	C	25,6	N/S	V'O ₂ max/ SpO ₂ min. p<0,05

Nota: NC: estudo não controlado; C: estudo controlado; CSO: comparado à síndrome de overlap; ID: índice de dessaturação; S: estudo usou CPAP ; N: estudo não usou CPAP; A última coluna se refere à correlações feitas nos estudos entre SpO₂med ou SpO₂min com parâmetros do exercício.

Um exemplo claro deste ajuste inicial é o trabalho de Alonso-Fernández e col. (2005) que estudou quarenta e um pacientes com SAOS em estudo controlado, duplo cego (com *SHAM* CPAP), muito bem pareados. Os testes de exercício não mostraram diferenças na $\dot{V}O_{2\text{pico}} \text{ \%predito}$, $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (mL/Kg/min) e outros parâmetros fisiológicos de ajuste no exercício. No entanto, houve diferenças significativas no débito cardíaco e volume sistólico em diferentes tempos de carga e $\dot{V}O_2$. Isto nos informa que, apesar de alterações precoces na dinâmica cardíaca, ela não chegou a comprometer o desempenho aeróbio por cicloergometria, devido aos ajustes metabólicos e hemodinâmicos que ocorrem. Importante relatar a melhora significativa do débito cardíaco e do volume sistólico no exercício, após uso por certo tempo da terapia com CPAP noturno ($p < 0,00001$), comparado ao *SHAM* CPAP. Este é um exemplo de como a dessaturação intermitente noturna pode estar associado a alterações iniciais importantes sem alterar a capacidade de exercício.

Apesar de ser em outro contexto, mas para fortalecer a hipótese de que os ajustes sistêmicos podem suplantar até certo ponto as alterações da hipoxemia crônica no sistema músculo-esquelético, os habitantes de regiões de alta altitude (>2500m) tem baixa capacidade oxidativa e reduzida densidade mitocondrial, mas tem desempenho físico excelente e igual a dos habitantes do nível do mar. A explicação vem de adaptações, como uma resposta ventilatória hipóxica e vasoconstrictora pulmonar reduzida, além de uma supra-regulação na síntese de eritropoietina (HOPPELER, 2003). Sendo o oxigênio a condição fundamental para a existência da vida animada e o combustível da locomoção, é natural que a evolução tenha tido tempo de selecionar inúmeras vantagens e formas de adaptação à hipóxia no ser humano.

Além disso, o músculo esquelético de pacientes com DPOC sofre um aumento na ativação das vias moleculares que iniciam a atrofia muscular, e isto foi demonstrado em pacientes com atrofia muscular pela verificação de uma supra-regulação de duas E3-ligases músculo-específicas: atrogin-1 e a MuRF1. Ao mesmo tempo, nestes pacientes foi constatado uma supra-regulação da p70^{S6k}, do GSK-3-beta e do 4E-bp1 em pacientes com DPOC e baixa massa muscular, fatores estes envolvidos na sinalização da restauração e hipertrofia muscular. Parece que há um fino equilíbrio entre a sinalização para a atrofia muscular e a sua regeneração, não sendo bem explicado quais fatores desequilibrariam esta balança, muito menos se a hipoxemia ou a dessaturação noturna teriam algum papel neste equilíbrio (DOUCET, 2007).

Os músculos, assim como virtualmente todos os órgãos são sensíveis aos oxidantes gerados endogenamente ou gerados exogenamente como no tabagismo. Estes oxidantes podem gerar uma situação fisiopatológica na intimidade celular e dos tecidos conhecida como estresse oxidativo.

Existem fortes evidências clínicas e experimentais de que a hipoxemia intermitente ou a dessaturação noturna clínica podem estar associados a aumento destes radicais oxidativos. Toda vez que ocorre dessaturação sanguínea e/ou hipóxia tecidual, seguida da restauração da oxigenação, pode ocorrer uma lesão tipo isquemia-reperfusão, onde os radicais livres passam a assumir o papel de substâncias lesivas ao equilíbrio enzimático celular (COUILLARD, 2005).

Em seres humanos, Lloret e col. (2007), em estudo piloto controlado e cego, estudaram 12 pacientes com SAOS grave (>50 eventos/hora). Foram excluídos pacientes

tabagistas e com DPOC. Um cateter foi implantado na veia antecubital e a polissonografia de noite inteira foi realizada. Quando ocorria a dessaturação, concomitante com a apnéia do sono, amostras de sangue eram coletadas e quando a saturação se restabelecia, novas amostras eram coletadas. Durante a primeira dessaturação era medida a peroxidação lipídica no sangue, pela concentração de malonaldeído. A glutathiona reduzida (GSH) diminuía em 40% na primeira dessaturação, e assim sucessivamente nos episódios posteriores de queda da oxigenação, ao contrário dos indivíduos controles. Assim, fortaleceu-se a hipótese de que os tecidos sofrem estresse por isquemia e reperfusão durante os episódios de dessaturação.

Outros autores encontraram alterações significativas de inflamação sistêmica e estresse oxidativo associado à dessaturação noturna, com reversão destes sinais após terapia com CPAP (MINOGUSHI, 2006; BARCELÓ, 2006). Pacientes com DPOC também tem, comparado aos fumantes sem DPOC, elevados níveis de 8-isoprostano no escarro e outros marcadores de peroxidação lipídica no ar exalado (KINNULA, 2007).

Existem discordâncias sobre a presença de miopatia do DPOC. Para muitos autores é o sedentarismo/desuso a causa da atrofia muscular (COUILLARD, 2005). No entanto, para a maioria dos autores haveria miopatia própria da doença. Potenciais fatores para esta miopatia seriam o uso do corticosteróide, a inflamação sistêmica, a hipoxemia e o próprio desuso piorando este quadro (COUILLARD, 2005).

Existem muitas evidências de que a formação de radicais livres de oxigênio (RLO) em níveis elevados nos músculos podem mudar os potenciais redox das células, depletar a célula de glutathiona e diminuir os níveis de adenosina trifosfato (ATP). Estas mudanças podem levar a aumento da permeabilidade dos poros de transição, levando a liberação de

citocromo c, depletando a mitocôndria de seu potencial oxidativo. Além do mais, elevação nos níveis de RLO desencadeiam processo apoptótico das células musculares (COUILLARD, 2005).

Vários estudos *in vitro e in vivo* tem relatado que períodos curtos ou prolongados de hipoxemia aumentam os níveis de RLO e promovem estresse oxidativo em diferentes tecidos (COUILLARD, 2005). Nossos grupo de pacientes dessaturadores noturnos são normoxêmicos ou hipoxêmicos diurnos leves, foram escolhidos com este critério para não criar viés relativo aos efeitos da hipoxemia diurna moderada a grave crônica. Os grupos D e ND não diferiram, assim, quanto à medida da PaO₂ diurna em repouso (p>0,05). Este cuidado explica-se pelas conhecidas alterações musculares devido a condição de hipóxia crônica, como a redução da densidade mitocondrial e da capacidade oxidativa mitocondrial (HOPPELER, 2003).

Outro aspecto é a capacidade do potencial redox de modular a contração muscular. Como já foi demonstrado a hipóxia intermitente é capaz de alterar o potencial redox dos músculos. Estudos experimentais mostram que o excesso de RLO pode causar fraqueza muscular (SMITH, 2006). A própria situação de desuso muscular causa aumento da produção de oxidantes, tanto na musculatura respiratória como nas extremidades (SMITH, 2006) e os antioxidantes inibem esta produção de oxidantes em situação de desuso. Neste contexto, a administração de acetilcisteína em doses moderadas/altas, em cinco estudos, elevou a performance muscular entre 15 a 62% (SMITH, 2006).

No entanto, os RLO não são só os vilões da história. Eles são fundamentais na contração muscular, em concentrações fisiológicas. A sua depleção total deprime a geração de força. Aparentemente os RLO tem uma função de estimular a contração em concentrações adequadas, e, uma vez ultrapassada esta concentração poderia deprimir o

músculo, especialmente se estiver associado à produção local de óxido nítrico (SMITH, 2006).

O tabagismo também pode estar associado a lesões a longo prazo nas mitocôndrias e causar lesões no DNA das mesmas, diminuindo a capacidade oxidativa das mesmas e gerando assim menos energia, alteração na função das células imunes e redução da força muscular (STEVENSON, 2006). Neste aspecto, os dois grupos que estudamos tiveram a mesma frequência de tabagismo ($p>0,05$), e a possibilidade de uma dieta antioxidante diferente entre os grupos ter influenciado a capacidade de exercício nos parece remota, apesar de não termos controlado esta variável. Testes em grupos de humanos mostraram que a suplementação com antioxidantes naturais não aumentou a performance ao exercício (SMITH, 2006).

Os pacientes com SAOS tem alterações musculares que presume-se seja causado pelo estresse oxidativo e inflamação sistêmica de baixo grau gerada pela dessaturação noturna. Apenas um estudo abordou estas alterações no nível pato-bioquímico, sendo um estudo controlado. Observou aumento do diâmetro das fibras musculares tipo II e aumento do conteúdo de proteínas, além de uma supra-regulação da atividade das enzimas citocromo oxidase e fosfofrutoquinase. Os autores especulam que vários mecanismos potenciais podem causar estas alterações, como hipóxia intermitente, obesidade (descartada pelo estudo dos controles), nível de atividade física (descartada porque os dois grupos tinham o mesmo nível de atividade física), idade (descartada porque os dois grupos tinham a mesma idade média), uso de beta-agonistas (descartada) e estresse oxidativo e inflamação sistêmica causada pela dessaturação noturna, a hipótese contemplada mais provável na opinião dos autores (SAULEDA, 2003).

A hipóxia permanece um desafio para o estudo da DPOC. Considerada pelos fisiologistas como o maior regulador do fenótipo muscular, esta teoria foi desafiada recentemente numa revisão sistemática e meta-análise buscando associar vários parâmetros com a redução progressiva de fibras tipo I que ocorreria nos pacientes com DPOC. De todos os parâmetros que se associaram à redução destas fibras, apenas a PaO_2 ficou de fora (não houve associação). O VEF1 %predito, VEF1/CVF %, difusão pulmonar em %predito, IMC e idade associaram-se significativamente à esta redução das fibras tipo I de acordo com a gravidade da DPOC (GOSKER, 2007).

Os modelos experimentais são importantes para compreender os efeitos da hipóxia intermitente, mas praticamente só foram realizados com protocolos que simulam a dessaturação na SAOS. Não existem estudos experimentais associando doença pulmonar obstrutiva e dessaturação noturna intermitente, e achamos que aquele modelo não pode ser totalmente aplicado à situação da DPOC, pois nesta última existem efeitos sistêmicos do tabagismo, prováveis efeitos inflamatórios sistêmicos associados à inflamação brônquica e uso de corticosteróides. Estudos experimentais sobre hipóxia intermitente em cobaias, por exemplo, são por tempo muito menor do que aquele observado na vida real, mas já são suficientes para demonstrar, por exemplo, aumento no hematócrito e redução da endurance do exercício (BRADFORD, 2003), indução de fadiga diafragmática e redução da contratilidade de músculos de ratos (MCGUIRE, 2003), estresse oxidativo e redução da função ventricular esquerda em ratos (CHEN, 2005) e remodelamento funcional precoce cardiovascular em cobaias (DEMATTEIS, 2007).

Apesar disto, sabe-se que entre os efeitos sistêmicos da hipóxia intermitente estão (PRABHAKAR, 2007):

(i) Efeitos sobre o corpo carotídeo – pacientes que sofrem hipóxia intermitente tem aumento da atividade simpática nervosa muscular e aumento de catecolaminas plasmáticas. Em pacientes com SAOS a ativação simpática é deprimida pela hiperóxia. Em animais, a ativação simpática induzida pela HI é abolida pela denervação do corpo carotídeo.

(ii) Efeitos da HI sobre a atividade simpática – A HIC é capaz de causar uma situação conhecida como facilitação de longo prazo (FLP) da atividade nervosa simpática muscular, isto é, em cada novo episódio de hipoxemia haveria uma “facilitação” semelhante a um aprendizado, prolongando seus efeitos mesmo após cessado o estímulo hipóxico.

(iii) Efeitos sobre a medula adrenal – Foi observado que a adrenalectomia previne o aumento da pressão arterial em animais expostos à HIC e previne o aumento plasmático das catecolaminas.

(iv) Espécies reativas de oxigênio – a HIC, mas não a hipóxia crônica, evoca alterações funcionais no corpo carotídeo e na adrenal. Estas alterações parecem decorrer de radicais livres em excesso gerados por mecanismo de isquemia-reperfusão.

(v) O fator-1 induzido por hipóxia (HIF-1) – A HIC ativa a transcrição mediada pelo HIF-1 via a ativação de uma nova calcio/calmodulina kinase como observado em cultura de células. Animais heterozigotos para o gene HIF-1 não apresentam as respostas habituais de ativação simpática neural muscular ou elevação de catecolaminas.

O termo facilitação de longo prazo (FLP) foi primeiramente descrito por Millhorn et al. em 1980. Em estudos pioneiros em gatos anestesiados, estes investigadores estimularam eletricamente o nervo do seio carotídeo em um padrão episódico e observaram que a atividade frênica integrada ficava aumentada acima dos níveis basais por pelo menos 90 minutos após o fim da estimulação. Como este fenômeno também foi observado após HIC o efeito foi chamado de facilitação de longo prazo (MAHAMED, 2007).

De fato, Foster e col (2005) demonstraram que a exposição à HIC aumenta a resposta ventilatória à hipóxia em humanos, mas não é claro como este efeito é capaz de alterar a ventilação durante o exercício normóxico. Esta discussão tem enorme importância para o estudo da limitação ao exercício em pacientes com DPOC e dessaturação noturna, pois na presença desta, a pergunta seria: a dessaturação noturna intermitente do sono poderia gerar um efeito semelhante à facilitação de longo prazo, gerando uma ventilação desproporcional, durante o exercício, como consequência da ativação crônica dos corpos carotídeos? Caso isto ocorra, os pacientes obstruídos e dessaturadores noturnos poderiam ter, teoricamente, uma limitação ao exercício exagerada por efeito de uma ventilação “extra” sobrepondo-se a já ominosa ventilação difícil, piorando a hiperinsuflação dinâmica.

Nosso estudo não mostrou diferença na ventilação minuto máxima para os grupos D e ND, e após analisar a ventilação nos diferentes tempos da V_{O_2} do exercício (FIGURA 5) também não observamos diferença na ventilação minuto entre os grupos. Isto está de acordo com estudo em população normal de humanos, submetidos a protocolo de hipóxia intermitente por 12 dias e submetidos a teste de exercício cicloergométrico. Apesar de ter aumentado sua resposta ventilatória à hipóxia em repouso, não houve diferença na resposta ventilatória ao exercício entre o grupo submetido à HI e o grupo controle em diferentes tempos analisados durante o exercício normóxico (FOSTER 2006), e, este estudo está consistente com estudo prévio, em que foi demonstrado que a resposta ventilatória à HI ficava inalterada durante exercício sub-máximo (FOSTER, 2006), embora outros autores tenham encontrado alteração da resposta ventilatória ao exercício após HI (GORE, 2001; TOWNSEND, 2005).

Seria especialmente ominoso para os pacientes com DPOC se, além da conhecida limitação ao exercício por causa da hiperinsuflação pulmonar dinâmica, atrofia muscular

periférica, hipóxia diurna, miopatia e sedentarismo, tivessem uma sobrecarga ventilatória (*output*) extra devido a hiperatividade quimiorreceptora carotídea desencadeada por dessaturação noturna, mas seria, por outro lado, importante saber se a administração de oxigênio noturno poderia diminuir esta ventilação extra e aumentar sua capacidade de exercício.

No caso da DPOC é especialmente interessante analisarmos este fato. Os estudos em humanos na literatura descrevem indivíduos normais, onde, durante o exercício, a PaCO₂ ou é mantida isocápnica em certos protocolos ou naturalmente diminui no final do exercício. Nos pacientes com DPOC isto ainda não foi estudado, mas podemos especular que poderá haver um aumento da PaCO₂, devido a alteração das trocas gasosas e hipoventilação regional própria da doença, no exercício máximo. Este aumento da PaCO₂ poderia levar a um acréscimo de estimulação sobre os quimiorreceptores “sensibilizados” pela HIC, a ponto de causar uma hiperpnéia desproporcional ao nível de exercício. Nosso estudo não avaliou a PaCO₂ durante o exercício, mas pelo fato de serem paciente em graus leve/moderado de DPOC não esperaríamos este aumento de PaCO₂. Não podemos dizer o mesmo dos pacientes mais graves, e esta é uma questão em aberto.

Quanto ao motivo da interrupção do exercício nos pacientes, é um aspecto que depende da compreensão do paciente e é uma avaliação subjetiva. O grupo como um todo apresentou 57% dos pacientes referindo que interromperam o exercício por cansaço nas pernas (referem que poderiam pedalar mais pela respiração). Apenas 28% referiram que interromperam o exercício por cansaço geral (falta de ar e cansaço nas pernas por igual como motivo de interromper o exercício) e um mínimo de 14% apontaram a falta de ar insuportável como a causa da interrupção do exercício (poderiam ir mais longe pelas pernas). Este resultado é compatível com pacientes nos estágios mais iniciais da DPOC,

onde predominam as causas periféricas para a interrupção do exercício (NEDER, 2003). Ao contrário dos estudos que envolvem uma ampla variação de estágios de DPOC (leve a muito grave), quando aumentam as proporções para a dispnéia (41%), cansaço geral (24%) e a causa fadiga nas pernas diminui (41%). Isto é devido justamente a maior participação de casos graves/muito graves, onde o principal fator limitante para o exercício é a baixa reserva ventilatória, a hiperinsuflação pulmonar dinâmica e a dissociação neuroventilatória (PEPIN, 2005).

É importante observar que esta avaliação depende do tipo de exercício que é realizado, pois quando comparamos o teste de caminhada com o teste de cicloergometria, a causa de interrupção do exercício pode ser referida em até 70% dos casos como sendo a dispnéia no caso da caminhada e até 41% de dispnéia no teste da bicicleta (PEPIN, 2005), mas este não é o caso de nossos pacientes.

No entanto, quando avaliamos os grupos separadamente, observamos diferença importante na proporção dos motivos que levaram os pacientes a interromper o exercício. O grupo D teve uma maior proporção (80%) de pacientes com causa periférica (pernas) e nenhum caso de dispnéia como motivo da interrupção, com ventilação minuto menor em todos os níveis sub-máximos estudados, mas sem significância estatística.

A explicação para esta diferença vai do fato da amostra ser pequena demais para avaliar este tipo de resultado, até a possibilidade de maior fadiga dos músculos periféricos durante o exercício por alterações musculares ou vasculares devidas a maior ativação inflamatória neste grupo de pacientes. A HI, pelos motivos já explanados, pode causar disfunção endotelial e alterações vasculares precoces, como arteriosclerose dos vasos (SAVRANSKY, 2007), além da possibilidade de menor *clearance* de lactato nos músculos periféricos do grupo D. Ao estudar a SAOS, Bonnani e col. (2004) observaram níveis de

lactato no exercício significativamente mais altos nos pacientes em relação aos controles, além de um limiar do lactato mais precoce. Em nossos pacientes estudados não houve diferença no lactato no pico do exercício, mas a isquemia nas pernas pode reduzir o *clearance* local de lactato, por meio de um menor retorno venoso.

Como não realizamos estudos sobre a condição da circulação periférica dos membros inferiores nos pacientes, apesar de que não houve queixa de claudicação intermitente ou outras alterações pertinentes, achamos que esta é uma área em aberto para estudos posteriores. Além disso, como discutiremos mais adiante, o grupo D apresentou significativamente ($p < 0,05$) maior número de pacientes com proteína C reativa acima do número de corte normal, e, na literatura, existem fortes evidências da associação de vasculopatias periféricas ou coronariopatias com níveis mais elevados de PCR. Outra consideração importante, neste contexto, é que Simon e col. (2001) descreveram uma redistribuição do débito cardíaco e oxigênio dos membros inferiores durante o exercício para os músculos ventilatórios em pacientes com DPOC. Assim, a redução do aporte sanguíneo por redução do fluxo, por hiperatividade simpática muscular e rigidez arterial da microcirculação, associado a hipertensão arterial diastólica nos dessaturadores mais graves, poderia explicar o forte componente periférico observado no grupo D.

Vale considerar, observando a FIGURA 1, que no grupo GOLD I tivemos 2 casos de MRC escore 2 e que estes casos pertenciam ao grupo D. O estágio GOLD I é caracterizado por pacientes sem sintomas de falta de ar, pois tem relativamente bem preservada sua reserva ventilatória. Podemos especular que para estes dois casos, o escore 2 para o MRC significa uma limitação ao exercício provavelmente de origem periférica.

Quanto à força periférica, em nosso estudo ela foi mensurada pela CIVM, que tem a limitação de só medir a força em um grupo limitado de músculos do antebraço e punho. Mesmo assim é um instrumento muito utilizado no estudo dos efeitos sistêmicos da DPOC.

Pacientes com DPOC leve/moderado tem a força muscular medida pela CIVM relativamente bem preservada comparada a controles normais (DEGENS, 2005). Em nosso estudo não houve diferença na medida da CIVM entre os grupos, mas como observado na FIGURA 7, o grupo D teve distribuição mais ampla nas medidas (teste da variância de Levene para os grupos com $p=0,067$). Isto provavelmente ocorreu porque o grupo era mais heterogêneo quanto a IMC, indo de pacientes do sexo feminino magras a pacientes do sexo masculino obesos. Já o grupo ND era mais homogêneo quanto ao IMC. O ideal nesta situação é corrigir a força (KgF) pela massa muscular magra (Kg) regional. Apesar de não ocorrer correlação entre IMC e a CIVM em nosso estudo ($p=0,834$), autores sugerem que quando se faz a correlação entre CIVM e a massa corpórea livre de gordura (MCLG) observa-se correlação direta e estreita (HEIJDR, 2003).

Apesar da correlação significativa e fraca entre a PaO_2 e a força periférica ($p=0,02$) (TABELA 7), não observamos correlação entre a SpO_2 med ou a SpO_2 min no sono e a CIVM (TABELA 9), indicando que a força nestes grupos limitados de músculos estudados não sofre influência da dessaturação noturna. Apesar disto, o único estudo que avaliou a CIVM em pacientes com SAOS antes e após uso de CPAP (NOWINSKI, 2007) mostrou que a CIVM modificou-se significativamente após a terapia ($p<0,05$), apesar de não ser um estudo controlado, o que poderia indicar apenas um efeito de aprendizado.

Os episódios de dessaturação noturna são estudados por meio de vários parâmetros. Os mais importantes são: o índice de dessaturação, o delta da dessaturação, a SpO_2 med, a SpO_2 min, o T85 e o T90. Há um acordo na literatura de que a SpO_2 med, a SpO_2 min e o T90

são os melhores parâmetros e são os mais utilizados, sendo que os demais acrescentam muito pouca informação.

Nosso grupo de estudo apresentou algumas correlações com as provas de função pulmonar (TABELA 9). O VEF1 (L) e VEF1 %predito correlacionaram-se com a SpO₂med e a VEF1 (L) com a SpO₂min para grupo total (n=21). Não observamos correlações do VEF1 nos grupos em separado. A relação VEF1/CVF % correlacionou-se com a SpO₂min no grupo D. Sendo o grupo D e ND muito homogêneos quanto à função pulmonar (p>0,05) para todos os parâmetros de função pulmonar, e com uma extensão limitada de VEF1%predito (>50%), nesta situação, achamos que quanto menor o número da amostra menores são as chances de obtermos correlações, por um viés de seleção. Mesmo sendo estas análises um objetivo secundário de nosso estudo, as correlações com um n=21 mostram a força desta relação.

Na literatura encontramos dois tipos gerais de estudos sobre dessaturação noturna em pacientes com DPOC e normoxêmicos ou hipoxêmicos leves (PaO₂>60mmHg). Um, refere-se a seleção de pacientes que tem os dois grupos (D e ND) pareados quanto à PaO₂ e VEF1, mas o grupo D é hipercápnico, em média (CHAOUAT, 1997; DE ANGELIS, 2001; TORALDO, 2005). Outro grupo geral é formado por pacientes distribuídos em dois grupos, D e ND, mas são não-hipercápnicos (ZANCHET, 2006). Não é de surpreender que por causa desta forma de selecionar os pacientes, a PaCO₂, nos três primeiros estudos, pela de análise de regressão, foi o mais potente preditor ou da saturação média ou do T90 e no último estudo o parâmetro preditor mais importante foi a SpO₂basal (%). Outra característica dos grupos quando diferem significativamente quanto a PaCO₂ é que o grupo D apresenta mais hipertensão pulmonar (TORALDO, 2005) e maior dessaturação mínima

no exercício (MULLOY, 1996). Não sabemos se esta forma de selecionar os pacientes teria algum impacto na capacidade de exercício.

Apesar de não ser um bom preditor da ocorrência de dessaturação noturna, a maioria dos estudos está de acordo com nosso achado de correlação significativa entre a VEF1(L) e/ou VEF1 %predito e a saturação média no sono em pacientes com DPOC (MCNICHOLAS, 2004; DE ANGELIS, 2001; HEIJDRRA, 1995), mas outros autores não encontraram significância estatística nesta correlação (MULLOY, 1995; LITTLE, 1999). Muitos fatores podem explicar estas diferenças, como o número de pacientes no estudo, a presença ou não de hipercapnia no grupo dessaturador, o IMC (pacientes com obesidade podem ter dessaturações mais profundas), o uso de oximetria domiciliar nos estudos (sem polissonografia, o que poderia incluir alguns pacientes com SAOS) e o uso de medicamentos, pois já foi verificado que o uso de medicamentos mais recentes, como o brometo de oxitropium, o formoterol e mais antigos como a teofilina podem melhorar a saturação média no sono (MCNICHOLAS, 2004). Um achado curioso em nosso estudo, e não relatado na literatura, é a relação entre a VEF1/CVF % e a SpO₂min no grupo D (TABELA 9), apesar de que o estudo de Zanchet e col. (2006) detectou uma correlação entre a VEF1/CVF % e a SpO₂med no grupo total (n=25) sem referência ao grupo D.

A PI_{max} (cmH₂O) e a PI_{max} %predito correlacionaram-se com a SpO₂med e a SpO₂min no grupo total, mas a correlação mais notável foi a da PI_{max} % predito com a SpO₂med no grupo dessaturador (p=0,001), em concordância com dados da literatura (HEIJDRRA, 1995). As demais correlações significativas, da PI_{max} (cmH₂O), sofrem influências de muitas variáveis, como idade, sexo, e volume residual.

A PI_{max} % predito pode ser modificada através de exercício de endurance muscular respiratória. Um estudo controlado, duplo cego, que usou treinamento muscular inspiratório

com controle *SHAM* mostrou aumento da PI_{max} de 28% em média (HILL, 2006). Mais importante foi o achado de redução da dessaturação noturna após treinamento da musculatura respiratória a 60% da PI_{max} (controles a 10% da PI_{max}), que após 10 semanas apresentaram melhora significativa da SpO_2med , bem como a pressão transdiafragmática e o tempo de endurance.

A medida da PI_{max} é uma medida indireta da pressão dos músculos inspiratórios, pois outros fatores que não a força dos músculos se interpõe nesta medida, como a geometria da caixa torácica, a posição do diafragma e o volume de gás total intratorácico, além do recolhimento elástico dos pulmões, o efeito de aprendizagem do paciente e por fim a integridade neuromuscular da bomba ventilatória (TROOSTERS, 2005).

Nosso estudo é particularmente diferente dos demais estudos em que esta variável foi estudada em pacientes com DPOC, pois os pacientes não apresentavam hiperinsuflação (nenhum paciente alcançou $CPT > 118\%$ predito), um fator que influencia sobremaneira a PI_{max} (TROOSTERS, 2005). Esta informação nos capacita pelo menos a dizer que pudemos avaliar mais “especificamente” a força dos músculos respiratórios nestes grupos de pacientes, pois são pacientes em grau leve/moderado da doença, que ainda não tem grandes alterações da geometria da caixa torácica.

A PI_{max} % predito não foi diferente entre os dois grupos, mas correlacionou-se significativamente com a SpO_2med no grupo D. A força muscular respiratória poderia realmente ser um dos principais determinantes da dessaturação noturna, pois:

(i) Após análise de regressão múltipla linear retrógrada, tendo como variável dependente a SpO_2med para o grupo D, somente o modelo incluindo a PI_{max} %predito foi

significativamente preditivo, não tendo significância nos demais modelos a VEF1 %predito, CI %predito, VR %predito e CPT %predito.

(ii) Em pacientes com comando ventilatório preservado, mas apresentando miopatia, a SpO_2 min no sono tem uma correlação direta com a $PaCO_2$ (esta uma indicação da gravidade da miopatia) em pacientes sem doença obstrutiva pulmonar, indicando que episódios de dessaturação são agravados pela fraqueza da musculatura respiratória. Mesmo sendo uma causa totalmente diferente do nosso contexto, achamos que é uma indicação da importância da musculatura respiratória, que junto com o período de sono REM é capaz de causar dessaturações graves.

(iii) Há uma supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias nos músculos intercostais de pacientes com DPOC, com níveis de TNF-alfa, IL-6 e dano ao sarcolema de tais músculos, e os autores sugerem que estas alterações podem estar associadas à disfunção dos músculos respiratórios. (CASADEVALL, 2007)

(iv) O fato do treinamento da musculatura respiratória melhorar a SpO_2 med no sono é outro fator indicativo de tal relação (HEIJDRRA, 1996).

(v) Estudo recente demonstrou que para pacientes com DPOC em estágio 0-II (GOLD 0 a GOLD II), a $TwPmo-c$ (pressão *twitch* na boca, corrigida para o volume pulmonar) está significativamente diminuída em relação aos controles normais ($p < 0,001$). Esta técnica, de princípio não volitivo, dá uma informação mais fidedigna da força muscular respiratória, independente da influência do volume pulmonar (KABITZ, 2007) ou da motivação e vontade do paciente.

(vi) O fato de pacientes com dessaturação noturna, comparado aos paciente não-dessaturadores, terem preservada sua sensibilidade do centro respiratório ao CO_2 , medida pelo $\Delta \text{PI}0.1/\Delta \text{PaCO}_2$ (SANDEK, 1999).

Porém, existem constatações que apontam contra esta possibilidade:

(i) O fato de não haver unanimidade na literatura em relação à alteração de força do diafragma, pois é um músculo que não apresenta mudança no tipo de fibra muscular, como os músculos periféricos (em DPOC), possivelmente porque está sobre constante estresse do trabalho respiratório e não em situação de desuso como a musculatura do quadríceps (POLLA, 2004).

A fraca correlação entre a potência máxima (W_{max} % predito) no exercício e a SpO_2med encontrada em nosso estudo ($p=0,02$) parece ocultar o efeito da PaO_2 , pois quando realizamos uma análise de correlação parcial, tendo como variável controlada a PaO_2 , já não se observa significância estatística para esta relação ($r=0,219/p=0,354$). Estudando a SAOS, Vanuxen e col. (1997) relataram uma correlação positiva e significativa entre a $\dot{V}O_{2\text{max}}$ e a SpO_2min ($p<0,05$), mas os autores não fazem referência a controle da PaO_2 ou outras variáveis. Como vemos na TABELA 12, outros autores fazem referência da relação entre $\dot{V}O_{2\text{max}}$ e $\text{SpO}_2\text{med}/\text{SpO}_2\text{min}$, mas também não fizeram ajuste estatístico da PaO_2 diurna. Portanto, não podemos, até o momento afirmar que a SpO_2med tenha uma correlação independente com a capacidade aeróbia dos pacientes dessaturadores noturnos.

6.6 Ajustes hemodinâmicos no exercício e dessaturação noturna

O achado de correlação estatisticamente significativa entre a FC_{max} (bpm) e a SpO_{2med} também é uma correlação espúria, pois não leva em consideração a idade, fator clássico e fortemente relacionado a frequência cardíaca no exercício. Após correção para a idade, tal correlação passa a não ser significativa ($r=0,214/p=0,364$) (TABELA 10). A correlação negativa e significativa encontrada entre SpO_{2min} (%) e a FC_{max} (bpm) por Tryfon e col (2004) em pacientes com SAOS em relação aos controles não faz referência a teste estatístico para controle da variável idade, e faz uma afirmação dúbia de que “este achado indica que o grau de hipoxemia durante o sono afeta a resposta cardíaca durante o estresse”.

Existem fortes evidências de que os pacientes com DPOC tem níveis basais de catecolaminas aumentados e hiperatividade simpática, especialmente os hipoxêmicos (CHEN, 2006), ou, no caso da hipoxemia intermitente relacionada à SAOS, como já discutido, há evidências de hiperatividade catecolaminérgica.

Neste caso, deveríamos esperar um aumento da FC (bpm), independente da idade, nos pacientes com dessaturação noturna em condições basais e especialmente no pico do exercício. Esta parece ser uma pergunta sem resposta ainda na literatura, apesar de que existem indícios de neuropatia autonômica causada pela hipóxia crônica em pacientes com DPOC. Recentemente, Chan e col. (2006), através de análise de variabilidade cardíaca por técnica validada, estudou de forma controlada a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com DPOC e hipoxemia leve diurna. Encontrou uma relação negativa e significativa entre o grau de hipoxemia (pacientes com um máximo de PaO_2 de 85mmHg e

mínimo de 60mmHg) e o índice de atividade vagal (nLFP). Isto é, quanto maior a hipoxemia diurna, maior a atividade vagal sobre o ritmo cardíaco. Sua conclusão foi a de que a hipoxemia leve, crônica, pode causar dano hipóxico aos nervos, que por sua vez pode levar a um aumento da atividade vagal e diminuir a atividade simpática nervosa nas fibras cardíacas, pois estes nervos teriam alta atividade metabólica e seriam muito sensíveis à hipoxemia.

Outro estudo que avaliou 1.642 pacientes, também demonstrou correlação negativa e significativa entre o IAH e a frequência cardíaca no exercício máximo, sugerindo que possa haver supressão da resposta cronotrópica no pico do exercício dependente do grau de dessaturação noturna (GROTE, 2004).

Perguntamo-nos se a dessaturação noturna não poderia causar também danos ao sistema nervoso autonômico cardíaco em pacientes com DPOC, e, assim, poderia explicar porque, no pico do exercício, o grupo dessaturador, apesar de níveis de catecolaminas mais elevadas no sangue (pelas evidências da literatura), teria a mesma frequência cardíaca do que o grupo ND. Em pacientes em tratamento dialítico, a neuropatia autonômica parece depender de uma dessaturação noturna sem SAOS ou doença cardiopulmonar (ZOCCALI, 2001). Embora alguns autores afirmem que a neuropatia autonômica em renais crônicos dependa da uremia, foi constatado forte correlação entre a SpO₂med noturna e índices de disautonomia nestes pacientes.

Em situação de hipóxia crônica parece haver redução da frequência cardíaca de repouso e de exercício, mesmo estando as catecolaminas aumentadas no sangue. As pesquisas experimentais e clínicas indicam redução da responsividade cardíaca às

catecolaminas circulantes, que é restaurada pela oferta de oxigênio. Ao mesmo tempo existe um aumento do tônus parasimpático. Ambas modificações foram amplamente validadas experimentalmente e em humanos (FAVRET, 2007).

Existe nos pacientes com DPOC relativa hiperatividade parasimpática, responsável, em parte pelas secreções brônquicas e aumento do tônus brônquico, causando edema e broncoconstrição, tosse e dispnéia (UNDEM, 2005). Não sabemos se este aumento do tônus vagal pode ser exacerbado pela dessaturação noturna, baseado nas evidências acima discutidas.

Estas evidências de disfunção autonômica cardíaca na hipóxia crônica ou na dessaturação noturna talvez expliquem porque alguns autores, estudando exercício na SAOS, encontrem aumento da pressão arterial significativamente maior nos pacientes em relação aos controles após o exercício, ou encontrem uma relação entre a SpO_2 med/ SpO_2 min e a pressão arterial no pico do exercício, especialmente a PAD, mas não há diferença significativa da frequência cardíaca entre os grupos após o exercício (TRYFON, 2004; VANUXEM, 1997; MAEDER, 2007) ou após hipóxia intermitente experimental (FOSTER, 2005). Poderia explicar também nossa observação de ausência de aumento significativo da FC (bpm) no grupo D, mesmo com tantas evidências de uma ativação adrenérgica aumentada e níveis de catecolaminas aumentadas nestes pacientes (VANUXEM, 1997; PRABHAKAR, 2006; LEUNBERGER, 2007; LEUNBERGER, 2005;) e ausência de correlação da SpO_2 med/ SpO_2 min com a FC_{max} (%pred).

No que se refere à pressão arterial sistêmica sistólica e diastólica, as mesmas não diferiram nos dois grupos em repouso ou no pico do exercício. Também durante todo o

exercício, não observamos diferença entre os grupos quando ao comportamento das pressão arterial sistólica e diastólica.

O efeito da dessaturação intermitente sobre a pressão arterial em repouso e no exercício é complexo. Na hipóxia aguda, quando há ampla resposta adrenérgica, a pressão arterial aumenta subitamente, principalmente para desviar mais sangue ao cérebro. Isto ocorre por ativação dos centros de controle ventilatório e cardiovascular (FAVRET, 2007) e é bem validado e compreendido.

Por outro lado, durante episódios de dessaturação intermitente crônica, as respostas da pressão arterial variam amplamente conforme o modelo estudado, seja na SAOS, nos modelos experimentais, na alta altitude, e, como em nosso estudo, em pacientes com DPOC. Cada modelo tem suas peculiaridades, mas tem em conjunto informações que podem ser analisadas juntas, pois, afinal, a causa inicial é a mesma em todos, a hipóxia.

Muitos estudos com SAOS mostram diferenças significativas da pressão arterial, principalmente a diastólica, em repouso, comparada a de controles (VANUXEM, 1997) e alguns mostraram aumento significativo da PAD após o exercício máximo (VANUXEM, 1997; TRYFON, 2004).

Nosso estudo mostrou correlação forte e negativa entre a PAD_{max} e a saturação média para o grupo como um todo, mas especialmente para o grupo D ($p=0,000$) (FIGURA 9). Isto quer dizer que quanto menor a saturação média durante o sono, o ajuste da PAD no exercício é mais intenso no pico do exercício. Em modelos humanos de estudo com apnéia hipóxica, parece haver um ajuste do reflexo baroreceptor alterado após episódios repetitivos de hipóxia intermitente. Na SAOS também os estudos concluíram por uma disfunção

baroreflexa (MONAHAN, 2006), principalmente uma sensibilidade reflexa cardiovagal. Por outro lado, a dessaturação noturna é acompanhada de níveis elevados de catecolaminas no sangue e esse aumento é mais pronunciado do que nos controles durante o exercício (VANUXEN, 1997).

Estudos experimentais demonstraram que os níveis persistentes de catecolaminas durante hipóxia intermitente prolongada leva a sub-regulação dos receptores adrenérgicos, como mecanismo de adaptação, provavelmente, aos níveis elevados das mesmas. Além disso, há alteração no reflexo miogênico própria das arteríolas, tornando os vasos mais rígidos (PHILLIPS, 2006). Baseado nas evidências clínicas e experimentais, podemos especular, que quanto menor a saturação média durante o sono, maiores serão os níveis de catecolaminas circulantes, maior a alteração baroreflexa e mais rígidas as artérias. Durante o exercício, portanto, não é de surpreender que quanto menor a saturação média maior a PAD máxima no exercício, e, explica porque a pressão arterial sistólica não é tão afetada (sensibilidade baroreflexa vagal aumentada).

Além disso, Rodway e col. (2007) estudando as alterações hemodinâmicas e moleculares à hipóxia intermitente, encontraram uma relação negativa e significativa entre a pressão arterial diastólica e os níveis da sintetase do óxido nítrico, indicando que nas pessoas sob hipóxia intermitente quanto maior a pressão arterial diastólica de repouso, menor a concentração de óxido nítrico circulante, o principal vasodilatador na microcirculação. Isto somado às evidências acima descritas, explica em parte a elevação anormal da pressão diastólica nos pacientes em repouso ou em exercício, ou a associação entre saturação média e PAD em nosso estudo. O mesmo estudo citado anteriormente, de Grote e col. (2004), estudando as respostas hemodinâmicas ao exercício máximo

cicloergométrico em 1.642 pacientes com SAOS, demonstrou uma relação positiva e significativa entre a PAD máxima no exercício e o IAH.

A pressão arterial diastólica elevada no exercício pode ter várias implicações clínicas. Pode contribuir para diminuição do fluxo sanguíneo periférico, reduzindo o aporte de oxigênio (TRYFON, 2004). Além disso, uma resposta pressórica exagerada ao exercício em um estudo com homens e mulheres normotensas mostrou ser preditivo para hipertensão arterial no futuro, podendo ser um estágio pré-clínico da hipertensão arterial (SINGH, 1999).

Outra implicação de uma resposta exagerada da PAD associada ao grau de dessaturação noturna, especialmente em pacientes com DPOC, é seu efeito na reabilitação pulmonar. Um dos critérios para interromper o exercício é justamente uma elevação intensa da pressão arterial. Neste caso, a administração de oxigênio durante o sono poderia abrandar esta resposta exagerada.

6.7 Dessaturação noturna e níveis de PCR

A proteína C reativa é uma proteína chamada de fase aguda, produzida no fígado, mas também em inúmeras outras regiões do corpo, como nos macrófagos alveolares e no tecido adiposo. O principal estímulo para sua produção e liberação é a interleucina 6 (IL-6) nos processos inflamatórios. A PCR é particularmente atrativa para estudar as situações de inflamação sistêmica de baixo grau, pois tem uma meia vida longa no organismo (TAUMAN, 2007).

Nosso estudo mostrou diferença entre os grupos quanto a níveis acima do normal para a PCR ($p < 0,05$), com o grupo D tendo um número significativamente maior de pacientes com PCR acima do nível de 3,0 mg/L. O grupo ND teve dois pacientes apenas com valores acima do nível de corte, e, como podemos ver na figura 10, estes dois casos tiveram valores apenas levemente aumentados.

Tanto a hipoxemia crônica, como a hipoxemia intermitente podem aumentar os níveis de PCR. Nos modelos de dessaturação noturna ligado à SAOS, é demonstrado que a PCR fica anormalmente elevada, e, em muitos estudos está correlacionada inclusive ao IAH. O grande problema nos estudos com a PCR é saber se realmente os pacientes, em relação os controles, não apresentam maior número de pessoas com alguma infecção recente, neoplasia ou doenças inflamatórias. Além disso, a obesidade deve ser cuidadosamente levada em consideração, pois a mesma está associada a aumento da PCR (TAUMANN, 2007)

Os dois grupos foram escolhidos aleatoriamente para participar do estudo, e passaram por exame médico geral antes de sua inclusão, que incluía questionamento sobre exacerbação nas últimas seis semanas ou infecções recentes de qualquer natureza. A TABELA 11 mostra que o número de leucócitos é estatisticamente semelhante entre os grupos, reforçando qualquer dúvida sobre o grupo D ter infecções sub-clínicas como a causa da PCR mais elevada.

Quanto a obesidade, os dois grupos tiveram o mesmo peso e IMC ($p > 0,05$), mas o grupo ND apresentou tendência a peso maior, próximo da significância estatística ($p = 0,07$) e continha dois pacientes obesos e cinco pacientes em sobrepeso. Os dois casos de PCR

aumentados no grupo ND poderiam inclusive ser explicados por obesidade associado à DPOC.

Outro fator importante quando estudamos a PCR é a condição tabágica e o uso de antiinflamatórios, como corticosteróides inalatórios ou por via oral. O tabagismo está independentemente associado à elevação da PCR (DE TORRES, 2006), apesar de estudos discordando destes achados (PINTO PLATA, 2006). É, portanto, importante apontar que os dois grupos que estudamos não diferiram quanto à condição de ser tabagistas ou ex-tabagistas ($p=1,000$).

Outro fator a ser considerado é o uso de CSI, pois a literatura é concordante que uso de CSI reduz significativamente os níveis de PCR (PINTO-PLATA, 2006; SIN, 2004). Os grupos D e ND não diferiram quanto ao uso de CSI ($p=1,000$).

A PCR elevada está associada a importantes variáveis clínicas nos pacientes com DPOC. Em primeiro lugar foi observado que a PCR se correlaciona inversamente com o TC6 (DE TORRES, 2006), e outro autor encontrou relação inversa e significativa com o tempo de endurance (KOECHLIN, 2004). Também foi associada a baixa capacidade de exercício (BROECKHUIZEN, 2006). Esta ligação entre a PCR e disfunção muscular é um forte argumento para alguns autores que postulam uma causa inflamatória para a mesma.

É importante frisar que enquanto um autor demonstrou forte associação entre a PaO_2 diurna e a PCR (após regressão múltipla linear) (DE TORRES, 2006) outros não encontraram diferença na PaO_2 entre aqueles que tinham PCR elevada em comparação àqueles com PCR normal (BROECKHUIZEN, 2006). Fazendo uma comparação com nosso estudo, onde não houve diferença estatisticamente significativa entre a PaO_2 nos grupos, o

grupo D foi um pouco mais hipoxêmico do que o grupo ND, mas, acreditamos que isto não fez diferença no resultado.

Independente da disfunção muscular estar associada a elevações da PCR e outros marcadores inflamatórios, existem evidências de que a mesma pode estar associada a comorbidades, principalmente vasculares, e pode ser um biomarcador preditor do prognóstico em pacientes com DPOC. No estudo *Copenhagen City Heart Study*, envolvendo 17.180 pessoas, das quais 1.561 com doença obstrutiva pulmonar, a PCR acima do valor de 3mg/L esteve significativamente associada a maior mortalidade ($p < 0,0001$) quando comparado a pessoas com PCR menor do que 3mg/L, mesmo após controle de muitas variáveis de confusão, como idade e obesidade, entre outras (DAHL, 2007).

Outro estudo, que incluiu 4.803 pacientes com DPOC leve/moderado, no *Lung Health Study*, após ajuste para idade, VEF1, IMC e outras variáveis, mostrou íntima associação entre os níveis de PCR e mortalidade geral, para todas as causas, em pacientes com DPOC, sugerindo que os médicos possam usar a medida da PCR, além do VEF1, para identificar potenciais pacientes com alto risco de morbi-mortalidade futura e tentar estratégias que possam modificar este risco (MAN, 2006). Nessa modificação do risco, enfatiza-se o hábito tabágico, mas nada se fala sobre os potenciais riscos de ser um dessaturador da oxihemoglobina durante o sono. Após encontrarmos uma relação entre a elevação da PCR plasmática e dessaturação leve noturna, achamos que novos estudos devam ser encaminhados para melhor entender esta associação, uma vez que existe um potencial de modificar a evolução da dessaturação noturna com várias intervenções médicas.

6.8 Dessaturação noturna e células sanguíneas

Quanto aos valores hematimétricos observados entre os grupos, não encontramos diferença significativa entre os vários parâmetros verificados, com exceção da concentração da hemoglobina. O número de leucócitos foi um pouco maior no grupo D, mas sem diferença estatística significativa, e é sabido que o número de leucócitos tem uma associação direta com estados inflamatórios de baixo grau. Em adultos saudáveis expostos à hipóxia hipobárica por só vinte minutos já mostram aumento na concentração e atividade funcional de granulócitos e linfócitos circulantes. Além do mais, comparados aos controles, monócitos e linfócitos T de pacientes com SAOS mostram evidências de alterações fenotípicas incluindo ativação celular e aumento da citotoxicidade ao endotélio (PUNJABI, 2007)

Não observamos caso de poliglobulia, mesmo no grupo D, mas houve diferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de hemoglobina (Hb). Isto pode dever-se ao fato de o grupo D conter mais pessoas do sexo feminino, onde são mais baixos os níveis de Hb. É descrito na literatura que o uso de inibidores de ECA e a teofilina são associados com anemia leve, pois ambas tem uma ação negativa sobre a eritropoiese. Nenhum paciente usava teofilina ou aminofilina e somente dois pacientes, um de cada grupo usava IECA.

Sabe-se que a prevalência de anemia (segundo a OMS, níveis menores do que 13mg% de Hb em homens e 12mg% em mulheres) em pacientes com DPOC pode chegar a 26% (CARROZ, 2006). Por outro lado, a hipoxemia intermitente assim como a hipóxia crônica podem ser estímulos para a eritropoiese e causar poliglobulia. Os efeitos contrários sobre a medula e rim em estresse hipóxico (aumenta a eritropoiese) e inflamatório crônico da DPOC (diminui a eritropoiese) poderiam formar efeitos antagônicos, impedindo assim a

eritropoiese. A princípio podia-se esperar que a grupo D tivesse mais pessoas com aumento do HT ou Hb, mas o fato de ter mais pessoas do sexo feminino e mais estímulo inflamatório (aumento da PCR) sistêmico, isto, pelo menos teoricamente, poderia suplantar os efeitos de uma hipoxemia noturna leve sobre a medula. Em estudo realizado em hospital terciário, na Espanha, a prevalência de anemia em pacientes com DPOC foi de 31% (definição OMS), mas só 4,5% tinha poliglobulia, e o estudo envolvia principalmente pacientes em estágios mais avançados da doença.

Outros estudos revelam uma íntima associação de sinais de inflamação sistêmica e sinais de anemia de doença crônica em DPOC. Um destes estudos mostrou 13% de anemia em 101 pacientes com DPOC, sendo que o grupo com anemia tinha significativamente maior nível de proteína C reativa que o grupo sem anemia (SIMIŁOWSKI, 2006). O mesmo grupo tinha significativamente maior concentração de eritropoietina que o grupo sem anemia, e os autores especulam que a causa poderia ser uma resistência aumentada à ação da mesma no tecido hematopoiético. Este estudo é particularmente interessante porque foi controlado para inúmeros fatores de confusão, como deficiência de ferro, vitaminas do ciclo hematopoiético da série vermelha, folato e outros co-fatores. A resistência à ação da eritropoietina é típica das anemias de doenças crônicas, e o modelo da DPOC não pode ser comparado à SAOS, porque na primeira o modelo de inflamação crônica é diferente.

Não realizamos um controle específico dos fatores que potencialmente podem interferir na eritropoiese em nossos grupos. Porém, não havia queixas de restrição alimentar, falta de alimentos ou queixas compatíveis com perda de sangue na anamnese dos pacientes.

Estudo recente de coorte, mostrou uma prevalência de anemia em 17% dos pacientes (n=683) e 6% de poliglobulia. Os pacientes com anemia tiveram significativamente maior escore MRC, menor distância caminhada em seis minutos e uma média de sobrevida menor (COTE, 2007).

Dois estudos apenas comparam os níveis de hemoglobina entre dessaturadores e não-dessaturadores. O estudo de Fletcher et al. (1987) não mostrou diferença nos níveis de hemoglobina entre os grupos, mas o grupo dessaturador era significativamente mais hipoxêmico durante o dia ($p < 0,0001$), e a hipoxemia diurna é um forte estímulo para a hematopoiese. O outro estudo também apresentava diferenças importantes entre os grupos, como uma PaCO_2 significativamente diferente entre os grupos (LEVI-VALENSI, 1992). Portanto, estes estudos tem diferenças nas variáveis que influenciam reconhecidamente a eritropoiese entre os grupos D e ND, não podendo afirmar que não existe relação entre a dessaturação noturna e anemia ou poliglobulia em pacientes com DPOC

O real impacto da anemia em nossos pacientes não poderia ser detectado por um estudo transversal, mas um grupo dessaturador tendo significativamente mais anemia, menor capacidade de exercício (apesar de não significativo estatisticamente), mais sinais de inflamação sistêmica (PCR significativamente elevada), índice de massa corporal diminuída em relação aos não-dessaturadores (apesar de não significativo), indica mais baixo nível de condição geral de saúde no grupo dessaturador e os potenciais benefícios da oxigênio-terapia ou de outras formas de tratamento da dessaturação noturna devem ser revistos no futuro.

7 CONCLUSÕES

- (i) A dessaturação noturna leve, nesta amostra de pacientes com DPOC leve/moderado, normoxêmicos ou hipoxêmicos leves, não foi suficiente para diminuir a capacidade aeróbia e potência máxima no exercício cicloergométrico.
- (ii) Os ajustes hemodinâmicos, ventilatórios e metabólicos foram iguais entre os grupos, em média, no pico do exercício.
- (iii) O ajuste da pressão arterial diastólica máxima no pico do exercício depende da saturação média no sono, semelhante ao que acontece na síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono.
- (iv) A pressão inspiratória máxima tem uma correlação forte e positiva com a saturação média no sono.
- (v) Evidenciamos uma ativação inflamatória sistêmica de baixo grau mais acentuada no grupo dessaturador, com níveis de PCR mais elevados.
- (vi) O grupo dessaturador apresentou níveis de hemoglobina no sangue periférico significativamente menores do que o grupo não-dessaturador, e este achado é compatível com a evidência de maior ativação inflamatória sistêmica neste grupo de pacientes.

- (vii) Os distúrbios respiratórios do sono são freqüentes neste estágio inicial da doença pulmonar obstrutiva crônica.

- (viii) Não observamos correlações entre a saturação periférica no sono e no exercício.

- (ix) O grupo dessaturador teve uma limitação mais do tipo periférica no pico do exercício, com proporcionalmente maior queixa de dor nas pernas como motivo para interromper o exercício.

- (x) A dessaturação noturna não foi capaz de afetar a força muscular esquelética periférica ou reduzir a força muscular respiratória.

REFERÊNCIAS

- ALONSO-FERNÁNDEZ, A. et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. **European Heart Journal**, v. 27, n.2, p. 207-215, 2006.
- AGUSTÍ, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **Proc Am Thorac Soc**, v. 2, p. 367-370, 2005.
- AMANN, M. et al. Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. **J Appl Physiol**, v. 101, n. 1, p. 119-127, 2006.
- APPELBERG, J. Lung aeration during sleep. **Chest**, v. 131, n.1, p. 122-129, 2007.
- ATS – AMERICAN THORACIC SOCIETY: ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 518-624, 2002.
- ATS – AMERICAN THORACIC SOCIETY : Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the ATS/ERS society. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n.4, p. S1-S40, 1999.
- BARCELÓ, A. et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. **Eur Respir J**, v. 27, n. 4, p.756-760, 2006.
- BARNES, P. New approaches to COPD. **Eur Respir J**, v. 14, n. 94, p. 2-11, 2005.
- BERNARD, S. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158, n. 2, p. 629-634, 1998.
- BLOCK, A. J. et al. Sleep apnea hypopnea and oxygen saturation in normal subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 300, n. 10, p. 513-517, 1979.
- BLOCK, A. J. The origins of cor pulmonale. **Chest**, v. 75, n. 2, p. 109, 1979.
- BONNANI, E. et al. Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSA patients. **Sleep Medicine**, v. 5, n. 2, p. 137-45, 2004.
- BRADFORD, A. Effects of chronic intermittent asphyxia on haematocrit, pulmonary arterial pressure and skeletal muscle structure in rats. **Exp Physiol**, v. 89, n. 1, p. 44-52, 2003.

BROEKHUIZEN, R. et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 17-22, 2006.

CALVERLEY, P. M. A. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? **The Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 774-778, 2007.

CAPORRINO, F. A. e col. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar®. **Rev Bras Ortop**, v. 33, n. 2, p.150-154.

CARROZ, K. La anemia en la EPOC. **Arch Bronconeumol**, v. 43, n. 7, p.392-8, 2006.

CASADEVALL, C. et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. **Eur Respir J**, v. 30, n. 4, p. 701-707, 2007.

CASANOVA, C. et al. The 6-min walking distance : long-term follow up in patients with COPD. **Eur Respir J**, v. 29, n. 3, p.535-540, 2007.

CECIL, W. T. et al. A clinical evaluation of the accuracy of the nellcor N-100 and ohmeda 3700 pulse oxymeters. **J Clin Monit**, v. 4, n. 1, p. 31-36, 1988.

CHAOUAT, A. et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. **Eur Respir J**, v. 10, n. 8, p. 1730-1735, 1997.

CHAOUAT, A. et al. A randomized trial of oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Eur Respir J**, v. 14, n. 5, p. 1002-1008, 1999.

CHEN, L. et al. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 7, p. 915-920, 2005.

CHEN, W-L.; CHEN, G-Y.; KUO, C-D. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 100, n. 9, p. 1547-1553, 2006.

CORONELL, M. et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. **Eur Respir J**, v. 24, n. 1, p. 129-136, 2004.

COUILLARD, A.; PREFAUT, C. From muscle disuse to miopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. **Eur Respir J**, v. 26, n. 4, p. 703-719, 2005.

DAHL, M. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 3, p. 250-255, 2007.

DAWSON, B.; TRAPP, R. G. Bioestatística básica e clínica. Mc Graw-Hill interamericana do Brasil ltda., 3ª edição, Rio de Janeiro, RJ, 2001.

- DE ANGELIS, G. et al. Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygen therapy. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 5, n.5-6, p.173-179, 2001.
- DEMATTEIS, M. et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 2, p. 227-235, 2008.
- DE TORRES, J. P. et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. **Eur Respir J**, v. 27, n. 5, p. 902-907, 2006.
- DOUCET, M. et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 3, p. 261-269, 2007.
- DURSUNOGLU, D. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 283-288, 2005.
- EDWARD SHIFFLETT, D. et al. Effects of short-term PAP treatment on endurance exercise performance in obstructive sleep apnea patients. **Sleep Medicine**, v. 2, n. 2, p. 145-151, 2001.
- FABBRI, L. M.; RABE, K. F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? **The Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 797-799, 2007.
- FAVRET, F.; RICHALET, J-P. Exercise and hypoxia : The role of the autonomic nervous system. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 158, n. 2-3, p. 280-286, 2007.
- FLETCHER, E. et al. Pulmonary vascular and hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. **Chest**, v. 95, n. 4, p. 754-764, 1989.
- FLETCHER, E. et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ > 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. **Chest**, v. 101, n. 3, p. 649-655, 1992.
- FOSTER, G. et al. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. **J Physiol**, v. 567, p. 689-699, 2005.
- FOSTER, G.; MCKENZIE, D. C.; SHEEL, A. W. Effects of enhanced human chemosensitivity on ventilatory responses to exercise. **Exp physiol**, v. 91, n. 2, p. 221-228, 2006.
- GAY, P. C. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. **Respiratory Care**, v. 49, n.1, p. 39-52. 2004.

GEA, J.; BARREIRO, E; OROZCO-LEVI, M. Free radicals, cytokines and respiratory muscles in COPD patients. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 3, p.117-126, 2007.

GOLD – GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE. GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 6, p. 532-555, 2007.

GONZALEZ, N. C. et al. Alveolar macrophages are necessary for the systemic inflammation of acute alveolar hypoxia. **J Appl Physiol**, v.103, p. 1386-1394, 2007.

GORE, C. J. et al. Live high:train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency. **Acta Physiol Scand**, v. 173, n. 4, p. 275-286, 2001.

GOSKER, H. R. et al. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analyses. **Thorax**, v. 62, n. 11, p.944-949, 2007.

GROTE, L.; HEDNER, J.; PETER, J. H. The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. **Cardiology**, v. 102, n. 2, p. 93-99, 2004.

HEIJDRA, Y. F. et al. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 50, n. 6, p. 610-612, 1995.

HEIJDRA, Y. F. et al. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, n. 1, p. 260-265, 1996.

HEIJDRA Y. F. et al. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. **Chest**, v. 124, n. 1, p. 75-82, 2003.

HILL, K. et al. High-Intensity inspiratory muscle training in COPD. **Eur Respir J**, v. 27, n. 6, p. 1119-1128, 2006.

HOPPELER, H.; VOGT, M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. **The Journal of Experimental Biology**, v. 204, n. 18, p. 3133-3139, 2001.

HOPPELER, H. et al. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. **Experimental Physiology**, v. 88.1, n. 1, p. 109-119, 2003.

KABITZ, H-J. et al. Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. **Clinical Science**, v. 113, p. 243-249, 2007.

- KALETH, A. S. et al. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. **Sleep Med**, v. 8, n. 2, p. 160-168, 2007.
- KINNULA, V. L. et al. 8-isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD. **Eur Respir J**, v. 29, n. 5, p. 51-55, 2007.
- KOECHLIN, C. et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 60, n. 10, p. 834-841, 2005.
- KONERMANN, M. et al. Modifications of cardiopulmonary performance parameters in patients with obstructive sleep apnea treated with nCPAP therapy. **Wien Med Wochenschr**, v. 146, n. 13-14, p. 340-343, 1996.
- KRYGER, M. et al. Effect of Ramelteon, a selective MT₁/MT₂-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. **Sleep Breath**, DOI 10.1007/s11325-007-0156-4.
- LACASSE, Y. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Can Respir J**, v. 14, n. 6, p. 343-348, 2007.
- LANDBO, C. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 6, p. 1856-1861, 1999.
- LANGEN, R. C. J.; SCHOLS, A. M. W. J. Inflammation: friend or foe of muscle remodeling in COPD? **Eur Respir J**, v. 30, n. 4, p. 605-607, 2007.
- LEUENBERGER, U. A. et al. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 121, n. 1-2, p. 87-93, 2005.
- LEUENBERGER, U. A. et al. Short-term intermittent hypoxia enhances sympathetic responses to continuous hypoxia in humans. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 835-842, 2007.
- LIN, C. C. et al. Effects of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. **Lung**, v. 182, n. 4, p. 199-212, 2004.
- LIN, C. C. et al. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 150, n. 1, p. 27-34, 2006.
- LITTLE, S. A. et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 93, n. 3, p. 202-207, 1999.
- LIYORI, N. et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 8, p. 851-857, 2006.

LLORET, A. et al. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 42, n. 6, p. 893-894, 2007.

LÜDEMANN, P. et al. Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 70, n. 5, p. 685-687, 2001.

MACNEE, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **Proc Am Thorac Soc**, v. 2, p. 258-266, 2005.

MACY, E. M.; HAYES, T. E.; TRACY, R. P. Variability in the measurements of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. **Clin Chem**, v. 43, n. 1, p. 52-58, 1997.

MAEDER, M. T. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep Breath**, v. 12, n. 1, p. 7-16, 2008.

MAHAMED, S.; MITCHELL, G. Is there a link between intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity and obstructive sleep apnea? **Exp Physiol**, v. 92, n. 1, p. 27-37, 2007.

MALAGUTI, C. et al. A distância caminhada em 6 minutos relaciona-se com a capacidade de *endurance* muscular, mas não à força e massa, em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, supl. 3, p. S5-S6, 2004.

MALAGUTI, C. et al. Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD. **Eur J Appl Physiol**, v. 98, n. 5, p. 482-488, 2006.

MAN, S. F. P. et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 61, n. 10, p. 849-853, 2006.

MANNINO, D. M. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J**, v. 27, n. 3, p. 627-643, 2006.

MAYER, P. et al. Peripheral Neuropathy in sleep apnea: a tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 1, p. 213-219, 1999.

MCGUIRE, M.; MACDERMOTT, M.; BRADFORD, A. Effects of chronic intermittent asphyxia on rat diaphragm and limb muscle contractility. **Chest**, v. 123, n. 3, p. 875-881, 2003.

MCNICHOLAS, W. T. Impact of sleep in COPD. **Chest**, v. 117, n. 2, suppl february 2000, p. 48S-53S, 2000.

MCNICHOLAS, W. T. et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. **Eur Respir J**, v. 23, n. 6, p. 825-831, 2004.

MCNICHOLAS, W. T.; BONSIGNORE, M. R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanism and research priorities. **Eur Respir J**, v. 29, n. 1, p. 156-178, 2007.

MEHRA, R. et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 173, n. 8, p. 910-916, 2006.

MINOGUCHI, K. et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. **Eur Respir J**, v. 28, n. 2, p. 378-385, 2006.

MOHSENIN, V. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 26, n. 1, p. 109-116, 2005.

MONAHAN, K. D.; LEUENBERGER, U. A.; RAY, CHESTER. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. **J Physiol**, v. 574, n. 2, p. 605-613, 2006.

MULLOY, E. et al. Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 89, n. 3, p. 193-198, 1995.

MULLOY, E.; MCNICHOLAS, W. T. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. **Chest**, v. 109, n. 2, p. 387-394, 1996.

NAKAMURA, Y. et al. Determinants of cardiorespiratory fitness in patients with chronic obstructive pulmonary disease, focusing on activities paralell to daily living. **Respirology**, v. 9, n. 3, p. 326-330, 2004.

NCCLS. Blood gas and pH analysis and related measurements; approved guideline. NCCLS document C46-A. Wayne, PA: NCCLS, Ed. Virginia C. University, 2001.

NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 719-727, 1999.

NEDER, J. A. et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. **Eur Respir J**, v. 14, n. 6, p. 1304-1313, 1999.

NEDER, J. A.; NERY, L. E. Fisiologia Clínica do exercício. Teoria e Prática. 1ª. Edição, Editora artes Médicas, São Paulo, 2003.

NEWMAN, J. Pulmonary Hipertension. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 9, p. 1072-1077, 2005.

NOWINSKI, A. et al. Influence of treatment with continuous positive airway pressure on respiratory muscle function and physical fitness in patients with obstructive sleep apnoea and overlap syndrome. **Pneumonol Alergol Pol**, v. 75, n. 1, p. 46-56, 2007.

O'DONNELL, D. E. et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. **Proc Am Thorac Soc**, v. 4, p. 145-168, 2007.

OFIR, D. et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I COPD. **Am J Respir Crit Care Med**, november 15, doi: 10.1164/rccm.200707-1064OC, 2007.

OGA, T. et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, n. 4, p. 544-549, 2003.

ÖZTÜRK, L. M. et al. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. **Tuberk Toraks**, v. 53, n. 1, p. 10-18, 2005.

PAK, O. et al. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. **Eur Respir J**, v. 30, n. 2, p. 364-372, 2007.

PAN, W. S. et al. The change and significance of the cardiopulmonary exercise test parameters in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi**, v. 28, n. 11, p. 769-772, 2005.

PATIL, S. et al. Adult Obstructive sleep apnea. Pathophysiology and diagnosis. **Chest**, v. 132, n. 1, p. 325-337, 2007.

PEPIN, V. et al. Walking *versus* cycling. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 12, p. 1517-1522, 2005.

PEREZ-PADILLA, R. et al. Prevalence of oxygen desaturation and use of oxygen at home in adults at sea level and at moderate altitude. **Eur Respir J**, v. 27, n. 3, p. 594-599, 2006.

PHILLIPS, S. A. et al. Chronic intermittent hypoxia alters NE reactivity and mechanics of skeletal muscle resistance arteries. **J Appl Physiol**, v. 100, n. 4, p. 1117-1123, 2006.

PINTO-PLATA, V. M. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 23-28, 2006.

PINTO-PLATA, V. M. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society/European Respiratory Society- global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. **Chest**, v. 132, n. 4, p. 1204-1211, 2007.

PITTA, F. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 9, p. 972-977, 2005.

POLLA, B. et al. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. **Thorax**, v. 59, n. 9, p. 808-817, 2004.

PRABHAKAR, N. R. et al. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. **Exp Physiol**, v. 92.1, n. 1, p. 39-44, 2007.

PRZYBYŁOWSKI, T. et al. Influence of nasal continuous positive airways pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Pneumonol Alergol Pol**, v. 74, n. 1, p. 39-44, 2006.

PUNJABI, N. M. et al. Elevated levels of neopterin in sleep-disordered breathing. **Chest**, v. 132, n. 4, p. 1124-1130, 2007.

RABE, K. F. et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 12, p. 1222-1232, 2007.

RAHMAN, I.; ADCOCK, I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. **Eur Respir J**, v. 28, n. 1, p. 219-242, 2006.

RAMOND, A. et al. Deleterious myocardial consequences induced by intermittent hypoxia are reversed by erythropoietin. **Respir Physiol & Neurobiol**, v. 156, n. 3, p. 362-369, 2007.

RODWAY, G. W. et al. Hemodynamic and molecular response to intermittent hypoxia (IH) versus continuous hypoxia (CH) in normal humans. **Translational Research**, v. 149, n. 2, p. 76-84, 2007.

SANDEK, K. et al. Sleep quality, carbon dioxide responsiveness and hypoxaemic patterns in nocturnal hypoxaemia due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without daytime hypoxaemia. **Respir Med**, v. 93, n. 2, p. 79-87, 1999.

SAULEDA, J. et al. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **Respir Med**, v. 97, n. 7, p. 804-810, 2003.

SAVRANSKY, V. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 12, p. 1290-1297, 2007.

SBPT – SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. São Paulo: DTFP (DIRETRIZES PARA TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR). **Jornal de Pneumologia**, v. 28, s. 3, Out. 2002.

SCANO, G. et al. Respiratory muscle energetics during exercise in healthy subjects and patients with COPD. **Respir Med**, v. 100, n. 11, p. 1896-1906, 2006.

SCHLOSSER, B. M. et al. Verbesserung der Kardiopulmonalen leitungs-fähigkeit bei patienten mit obstruktivem schlafapnoesyndrom unter CPAP-langzeittherapie. **Medizinische Klinik**, v. 101, n. 2, s.107-113, 2006.

SERRES, I. et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. **Chest**, v. 113, n. 4, p. 900-05, 1998.

SIMILOWSKI, T. et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 2, p. 390-396, 2006.

SINGH, J. P. et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. **Circulation**, v. 99, n. 14, p. 1831-1836, 1999.

SIMON, M. et al. Limitation of lower limb $\dot{V}O_2$ during cycling exercise in COPD patients. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 3, p. 1013-1019, 2001.

SMITH, M.; REID, M. Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. **Respir Physiol & Neurobiol**, v. 151, n. 2-3, p. 229-241, 2006.

SPRUIT, M. A. et al. Extra-pulmonary features in COPD patients entering rehabilitation after stratification for MRC dyspnea grade. **Respir Med**, v. 101, n. 12, p. 2454-2463, 2007.

STEVENSON, C. S.; KOCH, L. G.; BRITTON, S. L. Aerobic capacity, oxidant stress, and chronic obstructive pulmonary disease – a new take on an old hypothesis. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 110, n. 1, p. 71-82, 2006.

SUZUKI, Y. et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 40, n. 10, p. 1683-1692, 2006.

TAGUCHI, O. et al. Improvement of exercise performance with short-term nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. **Tohoku J Exp Med**, v. 183, n. 1, p. 45-53, 1997.

TAUMAN, R.; O'BRIEN, L. M.; GOZAL, D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. **Sleep Breath**, v. 11, n. 2, p. 77-84, 2007.

TAYLOR, M. B. ; WHITWAN, J. G. The accuracy of pulse oximeters. **Anaesthesia**, v. 43, n. 3, p. 229-232, 1988.

TKÁK, J.; MAN, S. F. P.; SIN, D. D. Review: Systemic consequences of COPD. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 1, n. 1, 47-59, 2007.

TORALDO, D. M. et al. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. **Chest**, v. 128, n. 6, p. 3828-3837, 2005.

TOWNSEND, N. E. et al. Hypoxic ventilatory response is correlated with increased submaximal exercise ventilation after live high, train low. **European Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 1-2, p. 207-215, 2005.

TRAKADA, G. ; MARANGOS, M. ; SPIROPOULOS, K. Mechanisms of endothelin-1 elevation in chronic obstructive pulmonary disease patients with nocturnal oxyhaemoglobin desaturation. **Respiration**, v. 68, n. 2, p. 134-139, 2001.

TROOSTERS, T; GOSSELINK, R; DECRAMER, M. Respiratory muscle assessment. **European Respiratory Monographies**, v. 3, p. 57-71, 2005.

TRYFON, S. et al. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. **Respiration**, v. 71, n. 5, p. 499-504, 2004.

UNDEM, B. J.; KOLLARIK, M. The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease. **Proc Am Thorac Soc**, v. 2, p. 355-360, 2005.

VANUXEM, D. et al. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnea syndrome. **Respiratory Medicine**, v. 91, n. 9, p. 551-557, 1997.

VIEGI, G. et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. **Eur Respir J**, v. 30, n. 5, p. 993-1013, 2007.

VONK-NOORDERGRAAF, A. et al. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. **Chest**, v. 127, n. 6, p. 1898-1903, 2005.

VOS, P.J. E.; FOLGERING, H. T. M.; VAN HERWAARDEN, C. L. A Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂<90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. **Eur Respir J**, v. 8, n. 1, p. 74-77, 1995.

WEITZENBLUM, E.; CHAOUAT, A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Medicine Reviews**, v. 8, n. 4, p. 281-294, 2004.

WETERING, C. R. et al. Determinants of impaired exercise capacity in mild to moderate COPD. **Eur Respir J**, v. 28, suppl. 50, p. 628s, 2006.

WOUTERS, E. F. M. COPD: a chronic and overlooked pulmonary disease. **The Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 715-716, 2007.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. A.; LIMA, T. S. M. Influência da reabilitação pulmonar no padrão de sono dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 5, p. 439-444, 2004.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. A. Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão do sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com

hipoxemia leve em vigília. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 3, p. 207-212, 2006.

ZOCALLI, C. et al. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, n. 1, p. 70-77, 2001.

ZIELINSKI, J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animals *versus* studies in humans. **Eur Respir J**, v. 25, n. 1, p. 173-180, 2005.

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Nome:

Sexo:..... Idade:..... Data de nascimento:...../...../.....

Peso:..... Altura:..... Registro hospitalar:.....

Telefone:..... Data:.....

MARQUE COM X:

- 1) Você ronca? () não () sim
- 2) Alguém já lhe disse que você para de respirar, quando dorme? () não () sim
- 3) Você costuma acordar sentindo-se sufocado ou engasgado? () não () sim
- 4) Você fica muito sonolento quando dirige? () não () sim
- 5) Você já sofreu acidente de carro ou saiu da pista, por estar sonolento? () não () sim
- 6) Você tem pressão alta? () não () sim
- 7) Você tem asma, bronquite ou enfisema? () não () sim

ANEXO 2**ESCALA DE DISPNEIA DE ACORDO COM A ATIVIDADE FÍSICA**

(MEDICAL RESEARCH COUNCIL DISPNEA SCALE)

GRAU 1 – Dispneia quando realiza atividade física intensa (nadar, correr, praticar outros esportes).

GRAU 2 – Dispneia quando caminha de maneira apressada no plano, ou quando sobe morro ou ladeira.

GRAU 3 – Dispneia impede que ande no mesmo passo que pessoas da mesma idade, ou faz com que pare para respirar quando caminha no plano no próprio passo.

GRAU 4 – Dispneia após andar alguns minutos ou 100 metros no plano.

GRAU 5 – Dispneia quando troca de roupa, toma banho ou que o impede de sair de casa.

APÊNDICE 1

European Respiratory Society Annual Congress 2008

Abstract Number: 252331

Contact Author: Paulo de Tarso Muller, Dr.

Department/Institution: Pneumology, UFMS

Title: Long-term facilitation after nocturnal desaturation (ND) without OSA and minute ventilation (\dot{V}_E) during incremental cicloergometric exercise in patients with mild/moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Dr. Paulo de Tarso Muller, mpaulo@nin.ufms.br, MD¹, Dr. Jose Alberto Neder, albner@pneumo.epm.br, MD² and Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas, viegas@uol.com.br, MD³. ¹pneumology, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil; ²Clinical Exercise Physiology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil and ³Sleep laboratory, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

Rationale: In studies concerning intermittent altitude hypoxia (IHA), experimental IH and sleep apnea syndrome, there is an increase in ventilatory response to hypoxia during a variable period after exposure, which is controversial to the ventilatory response in normoxic exercise after IH in healthy subjects. The objective of this study was to determine whether the \dot{V}_E to exercise of patients with mild/moderate COPD would change after mild ND. **Methods:** We studied 10 patients with mild ND (T90 out of 12% of their total sleep time) and 11 patients with insignificant ND (T90 out of 0,3 of their total sleep time), who had been clinically stable for over six weeks ($p < 0,001$ for the T90 difference between both groups). The subjects were submitted to cardiopulmonary exercise testing (CPET) using incremental ramp (2 to 4 watts/min) until the exercise peak, limited by symptoms. **Results:** The \dot{V}_E was not statistically different between groups at the exercise peak ($72,5 \pm 18,2\%$ predicted x $75,0 \pm 14,4\%$ predicted, $p = 0,725$) and at sub-maximum (\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}) exercise. The peak oxygen consumption ($89,1 \pm 17,9\%$ predicted x $96,7 \pm 12,4\%$ predicted, $p = 0,267$) and maximal potency ($79,1 \pm 31,3\%$ predicted x $93,1 \pm 30,0\%$ predicted, $p = 0,307$) did not differ significantly. **Conclusion:** The \dot{V}_E of patients with mild/moderate COPD during CPET was not altered by the occurrence of ND. The ventilatory response to exercise has a complex mechanism, and possible differences in carotid chemical sensibility could be compensated by other adjusts in the ventilatory control of patients with ND.

APÊNDICE 2

**European Respiratory Society
Annual Congress 2008**

Abstract Number: 252334

Contact Author: Paulo de Tarso Muller, Dr.

Department/Institution: Pneumology, UFMS

Title: Nocturnal desaturation without obstructive sleep apnea (OSA) in patients with mild/moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a link with systemic inflammation(SI)?

Dr. Paulo de Tarso Muller, mpaulo@nin.ufms.br, MD¹, Dr. Jose Alberto Neder, albneder@pneumo.epm.br, MD² and Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas, viegasc@uol.com.br, MD³. ¹Pneumology, UFMS, Campo Grande, Brazil; ²Clinical Exercise Physiology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil and ³Sleep Laboratory, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

Rationale: Nocturnal desaturation (ND) without OSA is very common in patients with COPD (25-61%). The mechanism underlying SI in COPD patients is still unclear. We investigated patients with mild/moderate COPD to see if there are traces of SI associated to mild ND. **Methods:** We studied 21 patients, 10 with ND and 11 without it, using polysomnography. The patients were aged between 45 and 75 years old, without comorbidities, except for mild controlled hypertension. Measurement of C-reactive protein (CRP) was taken by the means of high sensibility method (normal<3mg/mL) and all the patients have done hemogram. **Results:** Desaturator group was statistically different to individuals with CRP levels higher than the normal one ($p<0,05$), as well as to individuals with lower haemoglobin levels ($p<0,05$) if compared to the non-desaturator group. There were no significant difference concerning body mass index ($p=0,195$), tabagism frequency ($p=1,000$), corticoid usage ($p=1,000$), VEF1% predicted (77,0 x 75,0, $p=0,778$), CVF% predicted (103,8 x 102,1, $p= 0,828$), VEF1/CVF% (57,6 x 55,6, $p= 0,621$) or diurnal PaO₂ (73,1 x 80,3, $p= 0,07$) between both groups. **Conclusion:** Mild ND in patients with mild/moderate COPD without OSA is correlated to higher levels of SI and mild anemia. The ND may be an aggravating factor to SI associated to COPD.

APÊNDICE 3

Esta é um versão gerada unicamente para visualização dentro do SGP.
 A versão a ser impressa utilizará outros padrões de formatação.
 This is a version generated only for visualization inside of SGP.
 The version to be printed will use other formatting patterns.

Artigo Original

Código de Fluxo: 1130

Efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Sistemics effects of nocturnal hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease patients without obstructive sleep apnea syndrome.

Autores (Authors)

PAULO DE TARSO GUERRERO MUELLER: MESTRADO - PROFESSOR DA DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA DA UFMS

MARCÍLIO DELMONDES GOMES: TÍTULO DE ESPECIALISTA PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA - MÉDICO NEUROLOGISTA DA CLÍNICA DE NEUROLOGIA E DISTÚRBIOS DO SONO

CARLOS ALBERTO DE ASSIS VIEGAS: PÓS-DOUTORADO - PROFESSOR DA DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA DA UNB

JOSÉ ALBERTO NEDER: LIVRE-DOCENTE - COORDENADOR DO SERVIÇO DE FUNÇÃO PULMONAR E FISILOGIA CLÍNICA DO EXERCÍCIO DA UNIFESP

Descritores (Palavras-chave)

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica / Teste de Esforço / Hipoxemia Noturna/ Teste de Função Respiratória.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Exercise test / Nocturnal Hypoxemia / Respiratory Function Tests

Resumo

Objetivo: Estudar os efeitos da hipoxemia noturna em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono, especialmente na capacidade de exercício e suas consequências hemodinâmicas, força muscular respiratória, dinamometria e proteína C reativa sérica (PCR). **Métodos:** Estudamos 21 pacientes, sendo 10 dessaturadores (D) e 11 não-dessaturadores (ND), submetidos a gasometria arterial, polissonografia, espirometria, P_{Imáx} e P_{Emáx}, teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em bicicleta, dinamometria palmar e medida de PCR sérica. Deveriam ter a PaO₂ > 60 mmHg e eram excluídos se apresentassem índice de apnéia e hipopnéia >5/hora. O TECP visava mensurar as variáveis V_{O2máx}, W_{máx}, pressão sistólica (PS), diastólica (PD) e frequência cardíaca máxima no exercício, para comparar o comportamento de ajuste hemodinâmico no exercício. A

Abstract

Objective: To study the effects of night hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without obstructive sleep apnea. **Methods:** we studied 21 patients, being 10 desaturators (D) and 11 non-desaturators (ND), submitted to gasometry, spirometry, polysomnography, maximum inspiratory pressure (MIP) / maximum expiratory pressure (MEP), cardiopulmonary exercise test on a bicycle (CPET), dynamometry and CRP measurements. They should be PaO₂ > 60 mmHg and were dismissed if they showed apnea and hypopnea index > 5/hour. The CPET was devised to measure the variables V_{O2max}, W_{max}, systolic pressure (SP), diastolic pressure (DP) and maximum heart rate during exercise, to detect the differences in the hemodynamic adjustment. CRP was measured for quantity when greater than 3 mg/L. **Results:** a significant difference occurred concerning the

PCR foi mensurada quantitativamente quando acima de 3mg/L. Resultados: Ocorreu diferença significativa quanto a saturação mínima no sono ($p=0,03$). O grupo D apresentou um número maior de pacientes com PCR > 3mg/L ($p<0,05$). Não observamos diferença entre os grupos quanto a capacidade de exercício e demais variáveis. Houve, no entanto, correlação entre a PD ($p<0,001$) e a PÍmáx ($p=0,001$) com a saturação média no sono. Conclusão: A hipoxemia noturna não causou redução da capacidade de exercício e força periférica neste grupo de pacientes, mas o ajuste pressórico diastólico no exercício parece depender do grau de hipoxemia noturna, e há uma relação positiva da PÍmáx com a saturação média, além de indícios de uma ativação inflamatória diferenciada nos pacientes com hipoxemia noturna.

minimum saturation in sleep ($p=0,03$). A greater number of patients in group D showed CRP > 3 mg/L ($p<0,05$). No differences were observed in the exercising capacity or with the other variables. There was however, correlation between the DP ($p<0,001$) and the MIP ($p=0,001$) with the mean saturation in sleep. Conclusion: Nocturnal hypoxemia did not cause reduction of exercising capacity or peripheral strenght in this group of patients, but the DP adjustment in maximum exercise seems to depend on the degree of nocturnal hypoxemia, and there is a positive relationship of the MIP with mean saturation during sleep, besides traces of a differentiated inflammatory activation in patients with nocturnal hypoxemia.

Trabalho submetido em (Article's submission in): 24/9/2007 17:04:21

Instituição (Affiliation): UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Correspondência (Correspondence): Paulo de Tarso Guerrero Mueller Rua Abrão Júlio Rahe, 858 - Apto 104 - Vila Rosa - CEP- 79010-010 Campo Grande - MS - Brasil. Tel: 067-33453149 / e-mail: mpaulo@nin.ufms.br

Suporte Financeiro (Financial support): Programa de Pós-Graduação UFMS

Submetido para (Submitted for): *Jornal Brasileiro de Pneumologia*

Artigo numerado no SGP sob código de fluxo (The Article was numbered in SGP for the flux code): 1130

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem apresentar dessaturação da hemoglobina durante o sono, sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)¹. Por isso, podem apresentar fortes indícios da coexistência de uma inflamação sistêmica associada ao processo inflamatório brônquico, capaz de gerar estresse oxidativo anormal^{2,3}, que pode inclusive ser exacerbado por hipoxemia diurna crônica⁴. Os efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna, no entanto, são pouco estudados nos pacientes com DPOC.

Por outro lado, a hipoxemia noturna intermitente é bem estudada em pacientes com SAOS e em modelos experimentais, e pode causar, ou está fortemente associado a inúmeras disfunções que atingem estes pacientes, como alterações cardíacas^{5,6} e musculares⁷, hipertensão arterial pulmonar^{8,9}, neuropatia periférica¹⁰ e alteração autonômica¹¹. Todos estes compartimentos

afetados são determinantes na capacidade de exercício. Assim, alguns autores encontraram redução da capacidade de exercício em pacientes com SAOS^{12,13}, embora outros não tenham evidenciado tal comprometimento^{14,15}.

Também se sabe que aumento de proteína C reativa (PCR), plaquetas, fibrinogênio e interleucina-6 (IL-6) estão associados a hipoxemia noturna nos pacientes com SAOS¹⁶, ao lado de alterações do tônus autonômico¹¹, atividade catecolaminérgica diurna alterada¹⁷ e elevação da pressão diastólica no pico do exercício¹⁸.

Assim, nosso objetivo neste estudo foi verificar o impacto da dessaturação noturna na capacidade aeróbia máxima e seus componentes de ajuste hemodinâmico, além das pressões respiratórias máximas, força de contração isométrica voluntária máxima (CIVM) e níveis comparativos de PCR em pacientes com DPOC normoxêmicos ou hipoxêmicos leves durante o dia, com e sem dessaturação noturna.

MÉTODOS

Foram estudados de forma transversal 21 pacientes portadores de DPOC classificados como leve/moderados¹⁹. Todos os pacientes foram referenciados para o ambulatório de DPOC do serviço de pneumologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) a partir de unidades básicas de saúde ou ambulatórios de tabagismo, no período entre Maio/2006 a Maio/2007.

Foram utilizados os seguintes critérios modificados, baseados no *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*¹⁹ e *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) task force for diagnosis and treatment of COPD*²⁰: paciente com idade entre 40 e 75 anos, fumantes (F) ou ex-fumantes (ExF) de pelo menos 20 maços-ano, sem limitações ortopédicas ou comorbidades que interfiram na capacidade de exercício, como diabetes, insuficiência cardíaca, coexistência de asma brônquica ou hipertensão pulmonar conhecida. Como critério obrigatório, uma espirometria demonstrando volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação à capacidade vital forçada menor do que 70% ($VEF1/CVF < 0,7$) e $VEF1 > 50\%$ do valor previsto pós broncodilatador.

Nenhum dos pacientes participava de programa de reabilitação pulmonar ou usava medicamentos com potencial para alterar capacidade ao exercício nos últimos 3 meses, como corticosteróides sistêmicos e esteróides anabolizantes androgênicos. Os pacientes deveriam estar há pelo menos 6 semanas livres de qualquer exacerbação e apresentar pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) em repouso e ar ambiente acima de 60 mmHg. Todos foram instruídos quanto aos exames e finalidade da pesquisa e assinaram, ao concordarem, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cujo protocolo foi aprovado pela comissão de ética da UFMS.

O estudo foi realizado em três visitas consecutivas no prazo de uma semana, sendo realizado na primeira visita: coleta de sangue venoso em jejum de pelo menos 2 horas para medida de variáveis hematológicas e bioquímicas, antropometria com balança marca Welmy (WELMY S.A., Santa Bárbara do Oeste, SP), calibrada antes de cada medida e altura mensurada por estadiômetro apropriado, para cálculo do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). Preenchimento de questionário básico sobre sono e exame físico, e, em seguida, era realizado uma espirometria em aparelho marca Jaeger, modelo Masterscreen (Würtzburg, Alemanha, 2003) e após breve intervalo, coletada uma amostra de sangue arterial em anaerobiose para medida de gases sanguíneos, em aparelho gasômetro marca ABL 5 (Copenhague, Dinamarca).

Na segunda visita foi realizada polissonografia de noite inteira com aparelho marca Meditron (São Paulo, Brasil) de 32 canais, em clínica credenciada pela Sociedade Brasileira do Sono e usando critérios do Consenso Brasileiro do Sono²¹. Foi considerado dessaturador noturno aquele paciente com queda na saturação da hemoglobina por oximetria digital maior que 4% em relação à saturação basal (após quinze minutos de estabilização do sinal) e pelo tempo mínimo de cinco minutos, conforme recomendação de Block *e col.*²². Três pacientes foram excluídos do estudo devido a artefatos importantes na oximetria noturna ou teste de exercício com subesforço.

Na terceira visita medimos a CIVM de membros superiores por dinamometria em aparelho analógico marca Jamar (Sammons Preston, USA), sendo realizadas cinco medidas em cada mão, escolhendo a maior medida.

A mensuração das pressões respiratórias máximas foi realizada a partir da capacidade pulmonar total (CPT) e do volume residual (VR) em aparelho marca MVD 300 (Globalmed, P. Alegre, Brasil) com software acoplado e registro digital, seguindo as normas das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (DTFP, 2002)²³.

Para o teste cardiopulmonar de exercício utilizamos uma bicicleta marca ergoline 900 e analisador Jaeger (Würtzburg, Alemanha, 2003) de medida por câmara mista, com protocolo incremental em rampa e incremento calculado a partir da fórmula de Wasserman, variando entre 2 a 4 Watts a cada 10 segundos, até o consumo máximo de oxigênio no exercício ($\dot{V}O_{2max}$) ou o consumo no pico do exercício de oxigênio ($\dot{V}O_{2pico}$). O protocolo incluía uma medida automática da pressão arterial a cada minuto, em aparelho calibrado e acoplado de fábrica à bicicleta ergométrica, com manguito contendo um sensor para determinação do pressão arterial e pulso, pela técnica de pletismografia de impedância. Imediatamente antes do fim do exercício, ou no final deste, era realizada uma medida por comando manual pelo computador.

A PCR foi mensurada por imunonefelometria quantitativa *CardioPhase®hsCRP DADE BEHRING* (Marburg, Alemanha), adotando valores abaixo de 3mg/L como valores normais²⁴.

O grupo de pacientes estudado foi dividido em dois sub-grupos segundo a presença de dessaturação noturna pelo critério

já explanado, e foram excluídos os pacientes com DPOC e índice de apnéia-hipopnéia (IAH) maior que cinco por hora de sono.

Os resultados foram expressos como média±desvio padrão. Para as variáveis de saturação no exercício e no sono foi usado teste de Mann-Whitney de comparação entre os grupos. Para as demais comparações numéricas foi usado o teste t de Student e o teste exato de Fisher para comparações nominais. Para a comparação da PCR entre os grupos usamos um teste do qui-quadrado, comparando indivíduos com valores normais (N) e valores elevados (A). Foi usado o teste de correlação linear de Spearman para correlação entre as variáveis de saturação do sono com as demais variáveis constantes na tabela 2, além de análise de correlação parcial para inferir o grau de influência de uma variável importante sobre uma variável final (saturação média durante o sono). O desfecho primário do presente estudo foi a dessaturação noturna. Considerando-se uma incidência média de dessaturação noturna de 45%¹ estimou-se que a avaliação de 20 pacientes (10 em cada grupo) permitiria as análises associativas exploratórias entre as principais variáveis de interesse. Consideramos diferenças estatisticamente significativas quando o valor de $p < 0,05$. Realizada a análise estatística em programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

No período de maio de 2006 a maio de 2007, estudamos 21 pacientes, divididos em dois grupos conforme a presença de dessaturação noturna, sendo seis (29%) do gênero feminino. Os dados antropométricos e demográficos, além dos dados de polissonografia, função pulmonar e proteína C reativa são mostrados na tabela 1, onde estão representados os valores totais e para os grupos em separado.

Observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto a saturação mínima durante o sono (SATminSono, $p=0,03$), e um número significativamente maior de pessoas com PCR acima do valor considerado normal no grupo com dessaturação noturna (tabela 1). As variáveis de exercício foram, em média, um pouco menores no grupo dessaturador (D), mas sem diferença significativa. Não houve diferença significativa entre a condição de F/ExF e uso/não-uso de corticóide inalado (CI) entre os grupos pelo teste exato de Fisher (tabela 1).

No grupo total ($n=21$) foi observada correlação positiva e significativa entre a potência máxima no exercício ($W_{máx}$, watts) com o nível de saturação média durante o sono (SATmedSono, $p=0,025$), mas esta significância estatística não se sustentou após análise de correlação parcial tendo como variável de controle a PaO_2 em repouso ($r=0,219$ / $p=0,354$). Os dois grupos apresentaram dessaturação durante o sono (SATminSono) maior do que aquela verificada durante o exercício máximo (tabela 1).

A força periférica medida pela CIVM não apresentou diferença entre os grupos ($p=0,821$, tabela 1), e não se correlacionou

com os parâmetros de saturação noturna para os grupos em separado (Tabela 2).

Apesar de não haver diferença estatística entre a SATmedSono nos dois grupos, a mesma correlacionou-se de forma inversa e estreita com a pressão arterial diastólica no pico do exercício ($PD_{máx}$) ($p < 0,001$ / $r = -0,935$, figura 1) e de forma direta com a pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$) ($p = 0,001$ / $r = 0,866$, figura 2) no grupo dessaturador.

A correlação também foi significativa para estas duas variáveis quando tomamos o grupo como um todo, mas não constatamos qualquer correlação no grupo não-dessaturador (ND) (tabela 2).

O grupo como um todo apresentou correlação estreita e positiva do VEF1 em L ($r = 0,535$ / $p = 0,012$) e do VEF1 em % pred ($r = 0,435$ / $p = 0,049$) com a SATmedSono, e, ainda, do VEF1 em L ($r = 0,472$ / $p = 0,031$) com a SATminSono (tabela 2).

DISCUSSÃO

No nosso estudo não encontramos diferença na capacidade de exercício por cicloergometria entre os grupos D e ND em sono. Houve significativamente maior número de pacientes com PCR acima do valor normal no grupo D, e, neste grupo, a $PD_{máx}$ em bicicleta ajustou-se numa relação inversa e estreita com o nível de dessaturação média alcançado durante o sono.

Como se sabe o efeito da dessaturação noturna sobre a capacidade de exercício foi estudado em pacientes com SAOS. Alguns estudos não demonstraram redução da capacidade aeróbia máxima na cicloergometria^{12,13}, enquanto outros detectaram significativa redução^{14,15} e ainda outro estudo mostrou aumento significativo da $VO_{2máx}$ após uso de ventilação de suporte não invasiva²⁵. No entanto, estes pacientes não foram estudados quanto a força periférica e força dos músculos respiratórios, além de o critério de dessaturação ser diferente no estudo das duas doenças, pois, enquanto na SAOS a duração de cada episódio de hipoxemia é de 15 a 45 segundos, os pacientes com DPOC em nosso estudo permaneceram mais de 5 minutos em estado de hipoxemia em cada episódio.

Os pacientes com DPOC têm mecanismos de limitação ao exercício bem conhecidos. No nosso estudo os valores das variáveis de exercício foram ligeiramente menores em média nos pacientes dessaturadores, mas sem diferença significativa quando comparados aos não-dessaturadores. Apesar de correlação positiva e significativa entre a potência máxima e a SATmedSono, este efeito não se sustentou após análise de correlação parcial tendo como variável controle a PaO_2 diurna, diferente da correlação estreita encontrada entre a $VO_{2máx}$ e a SATminSono em 12 pacientes com SAOS¹⁷.

A dessaturação verificada durante o exercício máximo em relação ao repouso foi muito pequena (em média 1%) comparada a dessaturação muito mais importante durante o sono, com queda da saturação em média de 9%. Estima-se que o estresse

cardiovascular durante o sono possa ser em alguns casos até mais intenso do que aquele alcançado no exercício máximo¹, e, no entanto, a oxigenioterapia noturna não é tão liberal na sua indicação quanto o é no exercício¹⁹.

A força periférica medida por CIVM e a força gerada pelos músculos respiratórios não diferiram entre os grupos, indicando que em média os pacientes com dessaturação noturna mantêm preservados sua capacidade de gerar força comparados aos não-dessaturadores. Salientamos que a $PI_{máx}$ (%pred) correlacionou-se com a SATmedSono para o grupo como um todo e, especialmente, para o grupo D, corroborando achados da literatura²⁶. Sabe-se, por outro lado, que o treinamento de alta intensidade da musculatura inspiratória pode reduzir a profundidade da dessaturação noturna²⁷, mas que não foi o caso de nossos pacientes.

Não observamos diferença na pressão sistólica e diastólica entre os grupos no pico do exercício, mas o grupo D apresentou correlação íntima entre a $PD_{máx}$ e a SATmedSono, fato já conhecido nos estudos em pacientes com SAOS^{15,18}. Podemos especular que esta pode ser uma apresentação inicial de hipertensão arterial sistêmica que se instala em pacientes com dessaturação noturna, uma vez que a disfunção autonômica no controle da pressão arterial, por uma *up-regulation* do baroreflexo controlado pelos corpos carotídeos, está bem estabelecido em modelos experimentais e achados clínicos na SAOS¹¹.

O estresse oxidativo é certamente um fator relacionado à hipoxemia intermitente. Marcadores de estresse oxidativo estão aumentados em pacientes com SAOS e se reduzem após tratamento com ventilação de suporte não invasiva²⁵.

Outro consistente efeito da hipoxemia intermitente, associado ao estresse oxidativo, é a capacidade de aumentar os níveis séricos de biomarcadores, como a PCR. O fato de o grupo D apresentar significativamente maior número de pacientes com PCR acima do valor de corte normal, é consistente com os estudos de SAOS¹⁶, mesmo quando os grupos não diferiam quanto ao tabagismo, uso de CI e IMC, fatores que poderiam interferir nos resultados. A PCR tem uma importância prognóstica em pacientes com DPOC²⁸ e seus níveis correlacionaram-se estatisticamente com o teste de caminhada de seis minutos (Tc6)²⁹ e foi um preditor significativo e independente da endurance à cicloergometria submáxima em pacientes com DPOC²⁹.

A correlação entre variável de espirometria e média da saturação no sono foi estabelecida por alguns autores^{1,30}, e, em nosso caso, o VEF1 correlacionou-se com a saturação do sono, mas esta variável não chega a ser um preditor importante da hipoxemia noturna nos estudos.

Entre os fatores limitantes deste estudo está a não realização da medida da massa livre de gordura, que poderia caracterizar melhor uma relação entre a capacidade de exercício e a hipoxemia noturna. Outro fator limitante é o critério de dessaturação adotado. Apesar de alguns autores recomendarem como critério uma queda de 10% na saturação ou um tempo acima de 30% do

tempo total de sono com saturação abaixo de 90%¹, seguimos a recomendação de Block e col.²² por se tratar de estudo em pacientes com DPOC leve/moderado, onde aqueles critérios dificilmente seriam alcançados.

Portanto, concluímos que a hipoxemia leve noturna não causa redução da capacidade de exercício neste grupo de pacientes leve/moderados, mas o ajuste da $PD_{\text{máx}}$ parece depender da intensidade da dessaturação noturna, e a $PI_{\text{máx}}$ (%pred) tem correlação com a SATmedSono, além de indícios de maior ativação inflamatória sistêmica medida pelos níveis de PCR em pacientes com DPOC e dessaturadores durante o sono.

Como implicação clínica sugerimos que pacientes com DPOC leve/moderado devam ser melhor investigados sobre a necessidade de oxigenioterapia suplementar durante o sono.

REFERÊNCIAS

1. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* 2004; 8(4): 281-294.
2. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 703-719.
3. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain S et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1116-1124.
4. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(10): 834-841.
5. Vonk-Noordergraaf A, Marcus T, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005; 127(6): 1898-1903.
6. Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke W, Scharf S. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(7): 915-920.
7. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 2001; 204(18): 3133-3139.
8. Newman J. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9): 1072-1077.
9. Bradford A. Effects of chronic intermittent asphyxia on haematocrit pulmonary arterial pressure and skeletal muscle structure in rats. *Exp Physiol* 2003; 89(1): 44-52.
10. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, Wuiam B, Veale D, Vila A et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea: A tissue

- marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1): 213-219.
11. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effects of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *J Physiol* 2006; 574(2): 605-613.
 12. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150(1): 27-34.
 13. Oztürk LM, Metin G et al. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2005; 53(1): 10-9.
 14. Przybyłowski T et al. Influence of nasal continuous positive airway pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Polska*, 2006; 74(1): 35-44.
 15. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D et al. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-age adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2007; 8(2): 160-8.
 16. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11(2):77-84.
 17. Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 1997; 91(9): 551-557.
 18. Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalpoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofrides E. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration* 2004; 71(5): 499-504.
 19. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256.
 20. Celli BR, McNee W. *ATS/ERS task force*: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-946.
 21. Pinto LR, Viegas C, Martínez D, Hora F, Barreto JS, Bittencourt LR et al. I Consenso brasileiro em ronco e apnéia do sono. *Hypnos : J Clin Experiment Sleep Res* 2001; 2 (suppl 1).
 22. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 1979; 300(10): 513-517.
 23. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de Função Pulmonar 2002. Redprint Editora Ltda. *In* : *J Pneumol*. Vol. 28. Suplemento 3.
 24. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurements of C-reactive protein in healthy subjects: implications for

- reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43(1): 52-8.
25. Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effects of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2004; 182(4): 199-212.
26. Heijdra YF, Dekhuijzen PNR, Van Hervaarden CLA, Folgering HTM. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(6): 610-612.
27. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Cecins N, Shepherd KL, Green DR et al. High-intensity inspiratory training in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1119-1128.
28. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Hansen AT, Nordestgaard B. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 250-255.
29. De Torres JP et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 902-907.
30. Zanchet RC, Viegas CAA. Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão de sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com hipoxemia leve em vigília. *J Bras Pneumol* 2006; 32(3): 207-212.

TABELA 1

Tabela 1. Variáveis antropométricas, demográficas, de função pulmonar, exercício, polissonográficas e proteína C reativa no grupo com um total (n=21) e em grupos separados (I=casas saturadas) (ND=não-desaturados).

VARIÁVEIS	Grupo (n=21)	Grupos		P
		D (n=10)	ND (n=11)	
IMC, Kg.m ⁻²	24,8±4,4	22,5±3,5	25,0±5,0	0,195
Idade, (anos)	61,8±11,8	62,1±11,8	61,3±11,2	1,489
Gênero (M/F)	15/6	8/4	9/2	-
Fumo, Ex/F	9/12	4/6	5/6	1,000
CI, Usa/Não usa	9/12	4/6	5/6	1,000
VEF1, %pred	75,8±18,6	77±16,5	74,6±31,0	0,778
CVF, %pred	102,9±15,5	103,8±14,2	102,1±18,9	0,828
VEF1/CVF, %	56,6±8,8	57,6±8,1	55,6±9,7	0,621
PI _{max} , %pred	111,1±15,4	111,1±18,1	111,9±11,2	1,529
PE _{max} , %pred	119,9±18,9	114,2±19,8	125,1±17,3	0,195
PaO ₂ , mmHg	76,9±9,0	73,1±7,3	80,3±9,4	0,070
VO _{2max} , %pred	92,1±15,3	89,1±17,9	95,7±12,4	0,257
W _{max} , %pred	86,5±30,7	79,1±31,3	93,1±29,9	0,377
P ₅₀ , mmHg	110,8±21,9	105,4±30,2	115,7±15,8	0,412
PD ₅₀ , mmHg	111,1±22,2	99,2±19,0	119,9±11,5	0,727
CTV M, KgF	35,5±11,6	34,5±13,8	35,0±9,8	0,821
SATrep, %	96,4±1,0	96,2±1,2	96,5±0,7	0,860
SATpic, %	94,9±1,9	95,2±1,5	94,5±2,2	0,350
SATmedSono, %	93,7±1,5	93,7±1,5	93,8±1,1	0,610
SATminSono, %	87,2±1,7	85,1±5,8	89,1±3,5	0,030*
LAH, mm	2,3±1,8	2,4±1,8	2,3±1,8	0,884
PTR, N/A	3/8	4/6	9/2	0,454

IMC: índice de massa corporal; CI: contânde rolatório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PI_{max}: pressão respiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima; PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; VO_{2max}: consumo máximo de oxigênio no exercício; W_{max}: carga máxima (watts) no exercício; P₅₀: pressão arterial sistólica no exercício máximo; PD₅₀: pressão arterial diastólica máxima no exercício; CTV M: contração isométrica voluntária máxima; SATrep: saturação periférica de hemoglobina no repouso; SATpic: saturação periférica de hemoglobina no pico de exercício; SATmedSono: saturação periférica média no sono; SATminSono: saturação periférica mínima no sono; LAH: índice de apneia/hipopnéia do sono; PTR: proteína C reativa (mg/dL).

TABELA 02

Tabela 4. Correlações entre saturação média e saturação mínima durante o sono e variáveis de função pulmonar, de exercício e IMC para o grupo como um todo e para os grupos D e ND.

	Grupo (n=21)		Grupos			
			D (n=12)		ND (n=11)	
	SATmed Sono	SATmin Sono	SATmed Sono	SATmin Sono	SATmed Sono	SATmin Sono
IMC, Kg m ⁻²	r=-0,172 p=0,438	r=-0,105 p=0,645	r=-0,205 p=0,542	r=-0,123 p=0,735	r=-0,221 p=0,514	r=-0,153 p=0,541
VEF1, L	r=0,555 p=0,012*	r=0,472 p=0,031*	r=0,560 p=0,092	r=0,515 p=0,158	r=0,527 p=0,094	r=0,424 p=0,193
VEF1, %pred	r=0,125 p=0,145	r=0,231 p=0,314	r=0,315 p=0,322	r=0,162 p=0,172	r=0,558 p=0,075	r=0,250 p=0,458
V _{max} , %pred	r=0,374 p=0,180	r=0,063 p=0,726	r=0,037 p=0,826	r=-0,711 p=0,033	r=0,561 p=0,072	r=-0,009 p=0,978
Wmax, %pred	r=0,482 p=0,025*	r=0,184 p=0,718	r=0,351 p=0,320	r=0,155 p=0,709	r=0,501 p=0,116	r=0,253 p=0,490
FSmax, mmHg	r=0,373 p=0,174	r=0,003 p=1,000	r=0,166 p=0,546	r=0,062 p=0,866	r=0,221 p=0,515	r=0,266 p=0,428
FDmax, mmHg	r=-0,449 p=0,041*	r=-0,256 p=0,256	r=-0,915 p=0,000**	r=-0,695 p=0,036*	r=-0,275 p=0,457	r=-0,306 p=0,360
CVM, KgF	r=0,353 p=0,116	r=0,257 p=0,297	r=0,201 p=0,578	r=0,315 p=0,376	r=0,513 p=0,117	r=0,220 p=0,516
Fimaz, %pred	r=0,529 p=0,014*	r=0,551 p=0,011*	r=0,866 p=0,001**	r=0,598 p=0,068	r=0,308 p=0,357	r=0,452 p=0,153
Femaz, %pred	r=-0,069 p=0,701	r=-0,131 p=0,478	r=-0,225 p=0,538	r=-0,685 p=0,023	r=0,087 p=0,835	r=0,229 p=0,499

IMC: índice de massa corpórea; VEF1: volume expirado forçado no final do primeiro segundo; VU_{max}: consumo máximo de oxigênio no exercício; V_{max}: frequência máxima no exercício (Watt); FS_{max}: pressão arterial sistólica no exercício máximo; FD_{max}: pressão arterial diastólica no exercício máximo; CVM: contagem cronômetro voluntário máximo; P_{imaz}: pressão inspiratória máxima; P_{emaz}: pressão expiratória máxima. *p<0,05; **p<0,01.

Correlações entre saturação média e saturação mínima durante o sono e variáveis de função pulmonar, de exercício e IMC para o grupo como um todo e para os grupos D e ND.

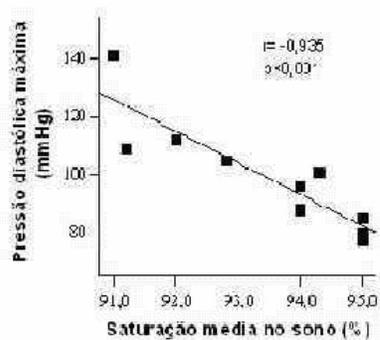


Figura 1. Correlação entre a pressão arterial diastólica no exercício máximo ($PD_{máx}$, mmHg) e a saturação média durante o sono ($SAT_{médSono}$, %).

Correlação entre a pressão arterial diastólica no exercício máximo ($PD_{máx}$, mmHg) e a saturação média durante o sono ($SAT_{médSono}$, %).

FIGURA 2.

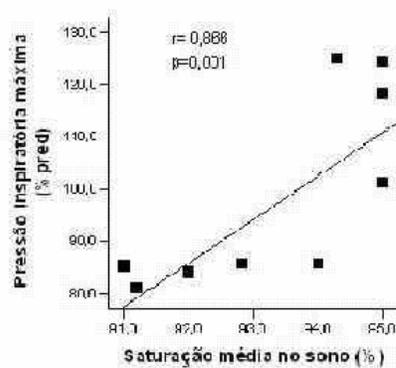


Figura 2. Correlação entre a pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$, % pred) e a saturação média durante o sono ($SAT_{médSono}$, %).

Correlação entre a pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$, % pred) e a saturação média durante o sono ($SAT_{médSono}$, %).

