



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA - FAMED
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

LAÍLA CÂNDIDA ZACARIAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM NÍVEL DE GRAVIDADE DE COVID-19**

FORTALEZA

2023

LAÍLA CÂNDIDA ZACARIAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO COM NÍVEL DE GRAVIDADE DE COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares. Área de concentração: Fisioterapia cardiovascular aplicada.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Ferreira Leite.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- Z15a Zacarias, Laíla Cândida.
Associação entre variabilidade da frequência cardíaca e apneia obstrutiva do sono com nível de gravidade de COVID-19 / Laíla Cândida Zacarias. – 2023.
103 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Camila Ferreira Leite.
1. COVID-19. 2. Apneia obstrutiva do sono. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. I. Título.
- CDD 616.1
-

LAÍLA CÂNDIDA ZACARIAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO COM NÍVEL DE GRAVIDADE DE COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares. Área de concentração: Fisioterapia cardiovascular aplicada.

Aprovada em 28/02/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Camila Ferreira Leite
Universidade Federal do Ceará (UFC) (Orientadora)

Profª. Dra. Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Arnaldo Aires Peixoto Junior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Bom Deus, pela sua Infinita Misericórdia, por ter sido meu sustento e meu consolo em todos os dias.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo colo nos momentos difíceis, por vibrar pelas minhas conquistas e por me inspirarem com a sua força. Vocês são meu orgulho e a minha motivação maior.

A minha irmã, Larissa, e meu cunhado, Charles, pela ajuda em tantos momentos e por serem um porto seguro.

Ao meu namorado, Felipe, pelo incentivo, apoio e por tornar este caminho mais fácil de ser percorrido.

A minha amiga, Clarice, por ser luz em todos os momentos, pelas conversas e risadas que foram grande alívio e alegria. Sou grata por tê-la encontrado nessa jornada.

A minha orientadora, Camila Ferreira Leite, por ser uma mulher inspiradora, ensinar com tanta maestria e gentileza. Seu apoio foi fundamental para que esse caminho fosse percorrido com êxito.

À banca examinadora, Prof.^a Dr.^a Daniela Gardano e Dr. Arnaldo Peixoto, pelas valiosas contribuições que certamente tornaram este trabalho melhor.

Ao professor João Paulo Madeiro e ao doutorando Daniel Pordeus, pela parceria e análise dos dados.

Às instituições que permitiram que a coleta de dados fosse realizada, e aos profissionais, destaco aqui o Fisioterapeuta Pedro Almir, que em momentos caóticos da pandemia, me acolheram e me ajudaram.

Aos queridos participantes dessas pesquisas, que vivendo um momento de tantas angústias e incertezas, se disponibilizaram a participar. Vocês tornaram este trabalho possível.

“Porque dEle, por Ele e para Ele são todas coisas.” (Romanos 11:36)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença sistêmica e multissintomática que tem causado um impacto global devido à sua capacidade de transmissibilidade e sua taxa de mortalidade. Apesar da força-tarefa mundial tendo como alvo a infecção por COVID-19, mecanismos fisiopatológicos, que se mostram cada vez mais complexos, ainda permanecem por serem esclarecidos. Esta dissertação é composta por dois produtos, que em comum apresentam a COVID-19 como condição de saúde e diferenciam-se à medida em que propõe a investigação de variáveis que se associam com a pior gravidade desta condição de saúde. Assim, o primeiro estudo dessa dissertação buscou investigar a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) como fator potencial para a gravidade da COVID-19. Trata-se de um estudo descritivo observacional realizado em um hospital terciário no Estado do Ceará, Brasil, no período de abril à maio de 2021. Os participantes foram abordados por conveniência no momento de pré alta hospitalar. Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico clínico de COVID-19, confirmado pelo teste RT-PCR, e que tinham condições adequadas para realização da poligrafia do sono. Dessa forma, indivíduos em uso de oxigenoterapia, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva ou traqueostomizados não foram incluídos. Como critérios de exclusão foram considerados a presença de doença pulmonar prévia que gerasse distúrbio obstrutivo ou restritivo importante, doença neuromuscular prévia, ou qualquer causa de hipoventilação pulmonar. Os participantes recrutados responderam na forma de entrevista o WHODAS 2.0 (World Health Disability Assessment Schedule 2.0) para avaliação da funcionalidade. Foram coletados dos prontuários dados clínicos e exames laboratoriais e de imagem referentes ao dia em que o participante apresentava pior cenário clínico. Esses dados permitiram a classificação de gravidade de COVID-19. Os resultados encontrados evidenciaram que a presença de AOS em indivíduos hospitalizados por COVID-19 esteve associada à maior gravidade e pior cenário clínico. Esses indivíduos também cursaram com maior tempo em oxigenoterapia, apresentaram maior taxa de plaquetas e D-dímero e menor saturação periférica de oxigênio. O segundo estudo dessa dissertação investigou a função autonômica caracterizando-se o perfil da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), variáveis clínicas e laboratoriais em indivíduos com COVID-19. Trata-se de um estudo descritivo transversal de natureza quantitativa realizado em dois hospitais terciários no Estado do Ceará, Brasil, no período de maio de 2021 à janeiro de 2022. Os participantes foram abordados por conveniência em enfermarias de isolamento destinadas ao tratamento de COVID-19 no cenário de pré alta hospitalar. Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que apresentassem o diagnóstico clínico de COVID-19, confirmado pelo teste RT-PCR, e excluídos indivíduos em uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, em uso de medicamento betabloqueador, beta agonista oral ou inalatório e droga vasoativa, ou com histórico de síncope, pré-síncope ou arritmias conhecidas. Os participantes recrutados responderam na forma de entrevista o WHODAS 2.0. Foram coletados dos prontuários dados clínicos e exames laboratoriais e de imagem do dia em que o participante apresentava pior cenário clínico, que permitiram classificar a gravidade de COVID-19. Os registros eletrocardiográficos foram realizados a partir de um monitor cardíaco por um período de 5 minutos de repouso em posição supina e 5 minutos após manobra postural ativa. Os resultados apontaram que os parâmetros de VFC no domínio do tempo, o pNN50, e no domínio da frequência, o componente de alta frequência – HF (*High Frequency*) e o componente de baixa frequência LF (*Low Frequency*) pós manobra postural ativa, diminuíram conforme aumentava a classificação de gravidade de COVID-19, evidenciando prejuízo na modulação autonômica em indivíduos hospitalizados por COVID-19. Além disso, apresentaram aumento na contagem de neutrófilos, diminuição de linfócitos, maiores valores de pressão arterial sistólica, frequência respiratória e menor saturação periférica de oxigênio. Foi encontrada correlação fraca entre pNN50 e neutrófilos, leucócitos, PCR e D-Dímero, e ausência de

correlação entre linfócitos. Os resultados encontrados nessa dissertação podem ser úteis para esclarecer as variáveis que se associam a pior gravidade da COVID-19, e, dessa forma, estabelecer precocemente terapêuticas que impactem positivamente no curso clínico dessa doença.

Palavras-chave: COVID-19; apneia obstrutiva do sono; sistema nervoso autônomo; Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde .

ABSTRACT

COVID-19 is a systemic and multisymptomatic disease that has had a global impact due to its transmissibility and mortality rate. Despite the worldwide task force targeting the COVID-19 infection, pathophysiological mechanisms, which are increasingly complex, still remain to be clarified. This dissertation is composed of two products, which in common present COVID-19 as a health condition and differ insofar as it proposes the investigation of variables that are associated with the worst severity of this health condition. Thus, the first study of this dissertation sought to investigate OSA as a potential factor for the severity of COVID-19. This is a descriptive observational study carried out in a tertiary hospital in the State of Ceará, Brazil, between April and May 2021. Participants were approached for convenience at the time of pre-hospital discharge. Individuals aged 18 years or older with a clinical diagnosis of COVID-19, confirmed by the RT-PCR test, and who had adequate conditions to perform sleep polygraphy were included. Thus, individuals using oxygen therapy, invasive or non-invasive mechanical ventilation or tracheostomized were not included. Exclusion criteria were the presence of previous pulmonary disease that generated significant obstructive or restrictive disorder, previous neuromuscular disease, or any cause of pulmonary hypoventilation. The recruited participants answered the WHODAS 2.0 in the form of an interview to assess functioning. Clinical data and laboratory and imaging tests for the day the participant had the worst clinical scenario were collected from the medical records. These data allowed the severity classification of COVID-19. The results found showed that the presence of OSA in individuals hospitalized for COVID-19 is associated with greater severity and worse clinical scenario. These individuals also had a longer period of oxygen therapy, had a higher rate of platelets and D-dimer and lower peripheral oxygen saturation. The second study of this dissertation investigated the autonomic function characterizing the heart rate variability (HRV) profile, clinical and laboratory variables in individuals with COVID-19. This is a cross-sectional descriptive quantitative study carried out in two tertiary hospitals in the state of Ceará, Brazil, from May 2021 to January 2022. Participants were approached for convenience in isolation wards intended for the treatment of COVID-19 in the pre-hospital discharge setting. Individuals aged 18 years or older who had a clinical diagnosis of COVID-19 confirmed by the RT-PCR test were included, and were excluded the individuals using invasive or non-invasive mechanical ventilation, using beta-blockers, oral or inhaled beta agonists and vasoactive drugs, or with a history of syncope, pre-syncope, or known arrhythmias. The recruited participants answered the WHODAS 2.0 in the form of an interview to assess functioning. Clinical data and laboratory and imaging tests on the day the participant had the worst clinical scenario were collected from the medical records, that allowed classifying the severity of COVID-19. Electrocardiographic recordings were performed using a cardiac monitor for a period of 5 minutes of rest in the supine position and 5 minutes after active postural maneuver (APM). The results showed that the HRV parameters in the time domain, the pNN50, and in the frequency domain, the high frequency component – (HF) and the low frequency component (LF) after active postural maneuver, decreased as the COVID-19 severity classification increased, showing impaired autonomic modulation in individuals hospitalized for COVID-19. In addition, they had increased neutrophil counts, decreased lymphocytes, higher systolic blood pressure, respiratory rate, and lower peripheral oxygen saturation. A weak correlation was found between pNN50 and neutrophils, leukocytes, CRP and D-Dimer, and no correlation between lymphocytes. The results found in this dissertation may be useful to clarify the pathophysiological mechanisms of COVID-19, and, therefore, to establish early therapies that positively impact the clinical course, resulting in a favorable prognosis and reducing long-term injuries.

Keywords: COVID-19; obstructive sleep apnea; autonomic nervous system; International Classification of Functioning, Disability and Health .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Análise da VFC no domínio da frequência após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (tacograma).....	24
Figura 2 – Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos.....	25
Figura 3 – Fluxograma de seleção dos participantes do estudo 1.....	35
Figura 4 – Fluxograma de seleção dos participantes do estudo 2.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Saturação mínima de oxigênio COVID-19 com e sem AOS.....	37
Gráfico 2 – Comparação entre grupos do pNN50 pós manobra postural ativa.....	50
Gráfico 3 – Comparação entre grupos do ln – LF em repouso.....	50
Gráfico 4 – Comparação entre grupos do ln – LF pós manobra postural ativa.....	50
Gráfico 5 – Comparação entre grupos do ln – HF em repouso.....	51
Gráfico 6 – Comparação entre grupos do ln – HF pós manobra postural ativa.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, sintomas, comorbidades e funcionalidade da amostra por grupo.....	36
Tabela 2 – Associação entre classificação de gravidade de COVID-19, diagnóstico de AOS e variáveis clínicas.....	37
Tabela 3 – Comparação de medidas de células sanguíneas e variáveis bioquímicas por grupos.....	38
Tabela 4 – Dados demográficos, medicamentos, comorbidades e funcionalidade da amostra por grupo.....	49
Tabela 5 – Análise de contagem de células sanguíneas e biomarcadores laboratoriais em função da classificação de gravidade de COVID-19.....	52
Tabela 6 – Análise de correlação do pNN50 com variáveis laboratoriais.....	
Tabela 7 – Comparação entre grupos do ln – HF pós manobra postural ativa.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CID	Coagulação intravascular disseminada
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
COVID-19	<i>Corona Virus Disease</i>
CPK	Creatinofosfoquinase
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELV	Hospital Estadual Leonardo da Vinci
HF	<i>High frequency</i>
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IER	Índice de eventos respiratórios
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
ISGH	Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar
LF	<i>Low frequency</i>
mm	Milímetro
mg	Miligrama
MPA	Manobra postural ativa
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica

PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
pNN50	Porcentagem de intervalos normais de RR normais sucessivos superiores a 50 milissegundos
PSG	Polissonografia
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
SNA	Sistema nervoso autônomo
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TC	Tomografia computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TPA	Tempo de atividade de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TTR	Tempo total de registro
UFC	Universidade Federal do Ceará
μ L	Microlitro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
WHODAS	<i>World Health Organization Disability Assessment Schedule</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- ® Marca registrada
- α Alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Cenário clínico da COVID-19.....	18
1.2	Relação entre apneia obstrutiva do sono e desfecho clínico da infecção por COVID-19.....	19
1.3	Variabilidade da frequência cardíaca e COVID-19.....	22
1.4	Funcionalidade em indivíduos hospitalizados por COVID-19.....	25
1.5	Justificativa da dissertação	26
2	OBJETIVO.....	27
2.1	Objetivo geral (produto 1).....	27
2.1.1	<i>Objetivos específicos (produto 1)</i>	27
2.2	Objetivo geral (produto 2).....	27
2.2.1	<i>Objetivos específicos (produto 2)</i>	27
3	MATERIAS, RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
	PRODUTO 1: A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO ESTÁ ASSOCIADA A PIOR GRAVIDADE DE COVID-19?	29
	INTRODUÇÃO.....	31
	MÉTODO.....	32
2.1	Desenho do estudo.....	32
2.2	Participantes.....	32
2.3	Avaliação inicial e dados de internação.....	32
2.4	Avaliação quantitativa do sono.....	33
2.5	Análise dos dados.....	33
2.6	Análise estatística.....	34
	RESULTADOS.....	34
3.1	Fluxograma de elegibilidade.....	34
3.2	Características da amostra.....	35
3.3	Características poligráficas.....	36
	DISCUSSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS	42
	PRODUTO 2: A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS COM COVID-19 PODE SE ASSOCIAR A GRAVIDADE DESTA DOENÇA?	44
	INTRODUÇÃO.....	46
	MÉTODO.....	46

2.1	Desenho do estudo.....	46
2.2	Participantes.....	47
2.3	Avaliação inicial e dados de internação.....	47
2.4	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	48
2.5	Análise estatística.....	49
	RESULTADOS.....	49
3.1	Fluxograma de elegibilidade.....	49
3.2	Características da amostra.....	50
3.3	Caracterização da VFC entre grupos.....	51
	DISCUSSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS	58
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
5	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICE.....	69
	ANEXOS.....	72