

Daniel Imay Corrêa

**Avaliação da hemodinâmica cerebral na doença pulmonar
obstrutiva crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de
Carvalho

**São Paulo
2022**

Daniel Imay Corrêa

**Avaliação da hemodinâmica cerebral na doença pulmonar
obstrutiva crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de
Carvalho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 03 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2022**

Preparada pela Biblioteca da
CorrêaDI (1).JPG Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Corrêa, Daniel Imay
Avaliação da hemodinâmica cerebral na doença
pulmonar obstrutiva crônica / Daniel Imay Corrêa. --
São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Doença pulmonar obstrutiva crônica
2.Circulação cerebrovascular 3.Acoplamento
neurovascular 4.Autorregulação cerebral
5.Reatividade cerebrovascular 6.Ultrassonografia
Doppler transcraniana

USP/FM/DBD-326/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha família por me dar a força diária para continuar lutando e enfrentando qualquer obstáculo da vida.

À minha esposa Aline, que sempre esteve ao meu lado, apoiando e me incentivando, permitindo meu crescimento profissional e pessoal.

Aos meus filhos, que me ensinam dia a dia o sentido da vida e o que o amor é capaz.

Aos meus pais por me ensinarem a sempre ser uma pessoa melhor em todos os sentidos.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento em especial à Dra. Angela Salomão Macedo Salinet pela co-orientação do trabalho. Dra Angela foi fundamental em todo processo do estudo. Agradeço por todo conhecimento cedido sobre o tema que tanto me fascinou - “mecanismos que regulam do fluxo sanguíneo cerebral”, por toda a paciência e por me ensinar cada passo da elaboração da pesquisa, além de muita dedicação e amor pelo tema. Eternamente agradecido.

Ao Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho por viabilizar cada processo do estudo. Professor, sempre esteve disposto a me auxiliar, corrigir os erros e ensinar os passos da pesquisa.

Ao Dr. Marcelo de Lima de Oliveira por estar presente em cada fase do estudo, por me mostrar que humildade e conhecimento são passos fundamentais para o crescimento pessoal e profissional.

Ao Dr. Ricardo Carvalho Nogueira por viabilizar o uso do laboratório e auxiliar em diversos momentos durante a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Bor-Seng-Shu por ter permitido minha participação neste projeto e viabilizar toda a estrutura do laboratório de neurosonologia.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

| | |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica | 1 |
| 1.2 Hemodinâmica cerebral | 4 |
| 1.3 Hemodinâmica cerebral na DPOC | 13 |
| 2 HIPÓTESES | 15 |
| 3 OBJETIVOS | 16 |
| 3.1 Objetivo primário | 16 |
| 3.2 Objetivos secundários | 16 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 17 |
| 4.1 Participantes da pesquisa | 17 |
| 4.2 Delineamento da pesquisa | 18 |
| 4.2.1 Prova de Função Pulmonar | 18 |
| 4.2.2 Análise dos gases arteriais | 19 |
| 4.2.3 Avaliação cognitiva | 19 |
| 4.2.4 Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão | 20 |
| 4.2.5 Avaliação da hemodinâmica cerebral | 20 |
| 5 ANÁLISE DOS DADOS | 23 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 25 |
| 7 RESULTADOS | 27 |
| 7.1 Características dos participantes | 27 |
| 7.2 Hemodinâmica sistêmica e cerebral | 28 |
| 7.3 Correlação entre variáveis clínicas e hemodinâmicas | 29 |
| 8 DISCUSSÃO | 34 |
| 9 CONCLUSÃO | 41 |
| 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 42 |
| 11 ANEXOS | 54 |
| 11.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) | 54 |
| 11.2 Ficha de coleta dos dados | 57 |
| 11.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA) | 58 |
| 11.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| ACM | Artéria cerebral média |
| ACP | Artéria cerebral posterior |
| ANV | Acoplamento neurovascular |
| AR | Autorregulação cerebral |
| ARI | Índice de autorregulação cerebral |
| AUC | Área sob a curva |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| Bpm | Batimentos por minuto |
| CC | Comprometimento cognitivo |
| CO ₂ | Dióxido de carbono |
| CVF | Capacidade vital forçada |
| DM | Diabetes mellitus |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| DTC | Doppler transcraniano |
| EtCO ₂ | Dióxido de carbono ao final da expiração |
| FSC | Fluxo sanguíneo cerebral |
| GOLD | <i>Global initiative for chronic obstructive lung disease</i> |
| HADS | <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> |
| HCO ₃ | Bicarbonato de sódio |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| LABA | β_2 adrenérgico de longa duração |
| LAMA | Anticolinérgico de longa duração |

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| MoCA | <i>Montreal Cognitive Assesement</i> |
| N ₂ | Nitrogênio |
| NO | <i>Óxido nítrico</i> |
| O ₂ | Oxigênio |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PA | Pressão arterial |
| PaCO ₂ | Pressão parcial arterial de dióxido de carbono |
| PIC | Pressão intracraniana |
| PaO ₂ | Pressão parcial arterial de oxigênio |
| PPC | Pressão de perfusão cerebral |
| RCO ₂ | Reatividade cerebrovascular ao dióxido de carbono |
| SatO ₂ | Saturação arterial periférica de oxigênio |
| SCC | Sem comprometimento cognitivo |
| SpO ₂ | Saturação periférica de oxigênio |
| VEF ₁ | Volume expirado no primeiro segundo |
| VFSC | Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|--------------------|---------------------------------|
| cm.s^{-1} | Centímetros por segundo |
| Hz | Hertz |
| Kg/m^2 | Quilograma por metro quadrado |
| ml/g/min | Mililitros por grama por minuto |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| $\mu\text{mol/g}$ | Micromol por grama |
| $>$ | Maior |
| $<$ | Menor |
| \geq | Maior ou igual |
| $\%$ | Porcentagem |
| \sim | Aproximadamente |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Classificação da DPOC | 2 |
| Figura 2. Limites da autorregulação cerebral normal e danificada | 6 |
| Figura 3. “Curvas padrão” de resposta da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral desenvolvida por Tiecks et al. (1995) | 8 |
| Figura 4. Resposta da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral frente a queda abrupta da pressão arterial | 8 |
| Figura 5. Componentes da unidade neurovascular | 10 |
| Figura 6. Gráfico dos diferentes reguladores do fluxo sanguíneo cerebral | 12 |
| Figura 7. Representação da resposta dos 3 mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo cerebral (autorregulação cerebral, acoplamento neurovascular e reatividade cerebrovascular ao dióxido de carbono) de 1 participante de cada grupo | 30 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Características clínicas e demográficas | 31 |
| Tabela 2. Comparação do comprometimento cognitivo, ansiedade e depressão entre DPOC e controles | 32 |
| Tabela 3. Valores em média \pm DP para variáveis hemodinâmicas sistêmicas e cerebrais no repouso e durante os testes | 32 |
| Tabela 4. Odds ratio ajustado para comprometimento cognitivo | 33 |

RESUMO

Corrêa DC. *Avaliação da hemodinâmica cerebral na doença pulmonar obstrutiva crônica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Os mecanismos fisiopatológicos que ligam a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ainda não estão totalmente elucidados. A função cerebrovascular na DPOC ainda é pouco compreendida. Alterações nos mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) podem ser a chave para desenvolvimento de doenças cerebrovasculares. **Objetivo:** Avaliar a hemodinâmica cerebral de pacientes com DPOC por meio dos principais mecanismos reguladores do FSC: a autorregulação cerebral (AR), a reatividade cerebrovascular ao CO₂ (RCO₂) e o acoplamento neurovascular (ANV). Além disso, avaliar a associação entre a hemodinâmica cerebral com a gravidade da doença, declínio cognitivo e sintomas de ansiedade e depressão. **Métodos:** Estudo transversal, caso controle, recrutou voluntários DPOC e não-DPOC pareados pela idade e sexo. A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) das artérias cerebrais médias direita e esquerda, pressão arterial (PA) batimento a batimento e o CO₂ expirado (EtCO₂) foram mensurados simultaneamente durante repouso, à movimentação ativa do cotovelo e durante a inalação de ar enriquecido com CO₂. O ARI (*autoregulation index*) foi adotado para quantificar a AR, enquanto o ANV e a RCO₂ foram definidos como a mudança relativa na VFSC durante o movimento ativo e a hipercapnia, respectivamente, em comparação com o valor de referência inicial. Foram analisadas correlações e associações entre a hemodinâmica cerebral e as variáveis clínicas, cognição e sintomas de ansiedade e depressão. **Resultados:** 20 voluntários DPOC e 21 não-DPOC (grupo controle) realizaram todos os testes. Os valores médios do ARI foram similares nos 2 grupos, não diferindo estatisticamente. A resposta da VFSC foi reduzida durante movimentação ativa do cotovelo e à inalação do CO₂ no grupo DPOC ($p < 0,003$). Menor volume expirado no primeiro segundo (VEF₁) foi positivamente correlacionado com redução do ARI ($r = 0,801$, $p = 0,001$), menor resposta da VFSC ao movimento ativo do cotovelo ($r = 0,757$, $p = 0,001$) e à hipercapnia ($r = 0,831$, $p = 0,001$). Além disso, a análise de regressão logística mostrou que VEF₁ (OR = 3.26 [1.60-6.64], $p = 0,001$) e ANV (OR = 2,16 [1,23-3,81], $p = 0,007$) no grupo DPOC e apenas o ANV (OR = 3,87 [2,87-5,99], $P = 0,002$) no grupo controle foram os associados ao declínio cognitivo. **Conclusão:** O estudo concluiu que a reatividade cerebrovascular e a ativação neural são reduzidas nos pacientes DPOC. Menor VEF₁ parece impactar negativamente a hemodinâmica cerebral. Por fim, a gravidade da doença e o ANV foram associados ao declínio cognitivo.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Circulação cerebrovascular; Acoplamento neurovascular; Autorregulação cerebral; Reatividade cerebrovascular; Ultrassonografia Doppler transcraniana.

ABSTRACT

Corrêa DC. *Evaluation of cerebral hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2022.

The pathophysiological mechanisms linking chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to cardiovascular disease are not yet fully elucidated. Cerebrovascular function in COPD is still poorly understood. Changes in the regulatory mechanisms of cerebral blood flow (CBF) may be the key to the development of cerebrovascular disease.

Objective: To assess cerebral hemodynamics in COPD patients through the main mechanisms of CBF regulation: cerebral autoregulation (CA), cerebrovascular CO₂ reactivity (CVR_{CO₂}) and neurovascular coupling (NVC). Furthermore, we aimed also to investigate the association between cerebral hemodynamics with disease severity, cognitive decline, and symptoms of anxiety and depression. **Methods:** Cross-sectional, case-control study recruited COPD and non-DPOC volunteers matched for age and sex. Cerebral blood flow velocity (CBFv) of the right and left middle cerebral arteries, beat-to-beat blood pressure (BP), and end tidal CO₂ (EtCO₂) was measured simultaneously during rest, at active elbow movement, and CO₂ inhalation test. The ARI (autoregulation index) was adopted to quantify CA, while NVC and CVR_{CO₂} were defined as the relative change in CBFv during active movement of the elbow and hypercapnia, respectively, compared with the initial reference value. Correlations and associations between cerebral hemodynamics and clinical variables, cognition, and symptoms of anxiety and depression were analyzed. **Results:** 20 COPD volunteers and 21 non-COPD (control group) performed all tests. Mean ARI values were similar in the 2 groups. The CBFv response was reduced during active elbow movement and to CO₂ inhalation test in the COPD group (p<0.003). Lower forced expiratory volume in the first second (FEV₁) was positively correlated with reduced ARI (r=0.801, p=0.001), lower CBFv response to active elbow movement (r=0.757, p=0.001) and to hypercapnia (r=0.831, p=0.001). Furthermore, logistic regression analysis showed that FEV₁ (OR = 3.26 [1.60-6.64], p=0.001) and NVC (OR=2.16 [1.23-3.81], p=0.007) in the COPD group and only NVC (OR= 3.87 [2.87-5.99], P= 0.002) in the control group were associated with cognitive decline. **Conclusion:** The study concluded that cerebrovascular reactivity and neural activation are reduced in COPD patients. Lower FEV₁ seems to negatively impact cerebral hemodynamics. Finally, disease severity and NVC were associated with worse cognitive decline.

Descriptors: Pulmonary disease, chronic obstructive; Cerebrovascular circulation; Neurovascular coupling; Cerebral autoregulation; Cerebrovascular reactivity; Ultrasonography, Doppler, transcranial.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica

A DPOC é complexa, sistêmica, heterogênea e multifatorial e sua taxa de morbidade e mortalidade vem aumentando (Singh et al., 2019). A DPOC é uma das 3 principais causas de morte em todo o mundo, entretanto 90% destas mortes ocorrem em países de baixa e média renda com impacto social e econômico importante (Singh et al., 2019). Caracterizada por progressiva inflamação nas vias aéreas, parênquima e microvasculatura pulmonar, causada por uma significativa exposição a agentes nocivos, como biomassa e, principalmente, o cigarro (Hogg et al., 2009).

Persistentes sintomas respiratórios como tosse, secreção pulmonar, dispneia e história de exposição a fatores de risco, associado à limitação do fluxo aéreo nos pulmões definem a DPOC (Singh et al., 2019). A espirometria é o padrão ouro para o diagnóstico da DPOC (Singh et al., 2019), representada pela redução da relação entre o volume expirado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) $< 0,7$ pós uso de broncodilatador (Singh et al., 2019). A gravidade da limitação ao fluxo aéreo é definida pela VEF_1 , parâmetro importante na predição de mortalidade, hospitalização e risco cardiovascular (Singh et al., 2019). Além dos importantes parâmetros espirométricos, os sintomas e a frequência de exacerbações completam a classificação da DPOC para um melhor manejo clínico da doença (Figura 1) (Singh et al., 2019).

A associação entre DPOC e doenças cardiovasculares está bem estabelecida. Semelhantes fatores de riscos são compartilhados pela DPOC e pelas doenças cardiovasculares como tabagismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica

(HAS) e doenças vasculares (Chen et al., 2015; Yin et al., 2017). Em uma metanálise, pacientes com DPOC apresentaram probabilidade 2,5 vezes maior de associação com doenças cardiovasculares e risco 2 a 5 vezes maior de desenvolver doença isquêmica do coração, arritmias, insuficiência cardíaca e doença vascular pulmonar (Chen et al., 2015). Além disso, pacientes com DPOC têm risco 20% maior de sofrer acidente vascular cerebral (AVC) (Portegies et al., 2016), apresentar comprometimento cognitivo (Yohannes et al., 2017; Siraj et al., 2020) e demência (Xie et al., 2019), com impacto importante na qualidade vida e na funcionalidade.

A)

| Grau | VEF ₁ (% pred.) |
|--------|----------------------------|
| GOLD 1 | ≥ 80 |
| GOLD 2 | 50 – 79 |
| GOLD 3 | 30 – 49 |
| GOLD 4 | < 30 |

B)

| Moderada ou severa história de exacerbação | | | |
|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------|--|
| ≥ 2 exacerbação ou ≥ 1 hospitalização | C | D | |
| 0 a 1 exacerbação (sem hospitalização) | A | B | |
| | mMRC 0 – 1 CAT < 10 | mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10 | |
| | Sintomas | | |

Figura 1: Classificação da DPOC. Em (A) classificação espirométrica e em (B) classificação entre sintomas e exacerbações no último ano. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; VEF₁, volume expirado no 1º Segundo; mMRC, *Modified British Medical Research Council*; CAT, *COPD Assessment Test* (Singh et al., 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos que ligam a DPOC ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ainda não estão totalmente elucidados (Theodorakopoulou et al., 2021). A inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, presentes na DPOC, podem ser os mecanismos patogênicos pelos quais a lesão vascular ocorre (Scicchitano et al., 2019).

Possivelmente danificam a parede do vaso, levam à disfunção endotelial e a redução da complacência arterial e arteriolar, prejudicando a função vasomotora, elevando o risco cardiovascular (Vivodtzev I et al., 2014; Clarenbach et al., 2017). Portanto, a disfunção endotelial pode representar a chave da origem das doenças cardiovasculares e poderia explicar, em parte, as alterações vasculares na DPOC (Gimbrone et al., 2016, Scicchitano et al., 2019). Diversos estudos demonstraram a presença de disfunção vascular periférica avaliada através da dilatação fluxo mediada da artéria braquial (Eickhoff et al., 2008, Ambrosino et al., 2017; Vaes et al., 2017 Clarenbach et al., 2017) e a DPOC parece ser o fator independente de associação com a disfunção endotelial (Ambrosino et al., 2017). Inerentes ao DPOC, marcadores inflamatórios e o declínio da função pulmonar estão associados à disfunção endotelial periférica (Eickhoff et al.; 2008, Clarenbach et al., 2017).

Nos vasos cerebrais, o endotélio também exerce função determinante no controle da homeostase circulatória. Tem a função de regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e manutenção da integridade da barreira hematoencefálica, interagindo com astrócitos e neurônios (Scicchitano et al., 2019). Substâncias vasoativas, em especial o óxido nítrico (NO, *do inglês nitric oxide*) participam ativamente no controle do tônus vascular e na função dos neurônios, sinapses e glia. Pouco se sabe sobre os efeitos sistêmicos da DPOC nos vasos cerebrais, entretanto é reconhecido que a inflamação crônica, disfunção endotelial e redução da complacência arterial parecem estar associadas a doenças nas pequenas artérias cerebrais (Nezu et al., 2015; Saji et al., 2016; Low et al., 2019). Entraremos em mais profundidade sobre a hemodinâmica cerebral nos próximos parágrafos.

1.2 Hemodinâmica cerebral

Apesar de ocupar apenas 2% do peso corporal, o cérebro absorve de 15 a 20% de todo débito cardíaco e consome 20% do metabolismo corporal (Cipolla, 2016, Payne, 2016). Por ser um órgão de alta demanda metabólica e baixa capacidade de reserva ($< 10 \mu\text{mol/g}$ de glicogênio) (Tymko et al., 2018), qualquer interrupção do fluxo sanguíneo para os tecidos cerebrais, mesmo que momentânea, tem consequências catastróficas, desde manifestações temporárias (como tonturas e desmaios) até alterações permanentes (por exemplo, a isquemia cerebral) (Payne, 2016).

O FSC corresponde à quantidade de sangue que atinge o tecido cerebral em certa fração de tempo. Seu valor normal para o cérebro como um todo é 53,5 ml/100 g/min (Mizumoto N., 1996). O FSC é influenciado proporcionalmente pela pressão de perfusão cerebral (PPC), calculado pela diferença entre a pressão arterial (PA) e a pressão intracraniana (PIC), e inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC) (a soma da resistência vascular ao fluxo, particularmente ao nível das pequenas artérias piiais e das arteríolas pré-capilares penetrantes). Em indivíduos normais e em pacientes nos quais a hipertensão intracraniana é improvável, é frequentemente assumido que a PIC permaneça abaixo de 15 mmHg, sem muito se alterar. Por esta razão, nestes indivíduos, a contribuição da PIC na PPC geralmente é negligenciada. Portanto, a PA torna-se a principal determinante do PPC e, conseqüentemente, do FSC (Fantini et al., 2016).

O FSC é uma variável muito dinâmica e altera-se significativamente em situações de agressão ao tecido encefálico. O controle do FSC compreende um complexo mecanismo que envolve diversas estruturas, incluindo vasos sanguíneos, metabolismo e controle neural (Aaslid, 2006). Pela própria característica complacente da parede do vaso,

uma resposta vascular passiva era esperada frente às alterações pressóricas e de fluxo sanguíneo. Entretanto, uma resposta ativa básica é observada, alterando a resistência vascular ao modificar o diâmetro dos vasos (levando à vasoconstrição ou vasodilatação) no sentido de manter o FSC adequado (Lassen et al., 1959). Para isso, arteríolas e capilares desempenham um papel fundamental na homeostase circulatória cerebral sendo os responsáveis por reativamente controlarem o FSC (Payne, 2016). Nos próximos parágrafos será apresentada uma breve explicação sobre a função de cada mecanismo regulatório do FSC.

Autorregulação cerebral

A autorregulação cerebral (AR) é o mecanismo responsável pela manutenção do FSC constante dentro dos limites aproximados da PA entre 50 a 150 mmHg (Lassen et al., 1959; Lassen et al., 1964). Com base na clássica curva de autorregulação cerebral desenvolvida por Lassen et al. (1959) (Figura 2a), variações de PA irão alavancar ajustes na resistência cerebrovascular para mudar o diâmetro das arteríolas em uma forma de manter o FSC constante dentro destes limites mencionados acima (Rangel-Castilla, et al., 2008). Portanto, a AR fornece a proteção contra isquemia e o hiperfluxo cerebral durante a hipotensão e hipertensão arterial, respectivamente, evitando o desacoplamento frente às demandas metabólicas do cérebro (Rangel-Castilla et al., 2008).

No entanto, ao ultrapassar estes limites de PA, ou quando ocorre o dano cerebral, como no traumatismo crânioencefálico e AVC, há também um comprometimento na AR, ou seja, da capacidade dos vasos cerebral em alterar sua resistência para compensar as mudanças da PA (Panerai et al., 2004; Rangel-Castilla et al., 2008; Salinet et al.; 2019). Nestes casos, o FSC torna-se dependente da PA (resposta passiva do fluxo à variações de

pressão), resultando em uma condição crítica para o cérebro lesionado (Aaslid et al., 1989) (Figura 2b).

Três mecanismos complexos que, possivelmente, atuam em conjunto no controle vasomotor cerebral são o miogênico, metabólico e neurogênico (Willie et al., 2014). No mecanismo miogênico, o efeito do aumento ou diminuição da PA na pressão transmural nos pequenos vasos cerebrais ativa canais iônicos mecanicamente sensíveis, gerando contração ou relaxamento da musculatura lisa, determinando a manutenção do FSC constante (Payne, 2016). Já no mecanismo metabólico, ocorre uma adequação (suprimento) do FSC em resposta às demandas metabólicas cerebral como, por exemplo, necessidade de O_2 e a quantidade de CO_2 local. (Aaslid et al., 2006, Willie et al., 2014). No mecanismo neurogênico, postula-se que a inervação extrínseca cerebral atue no controle da AR através ativação simpática (principalmente ao nível do limite superior da AR) protegendo o cérebro de altas pressões (Hamel, 2006).

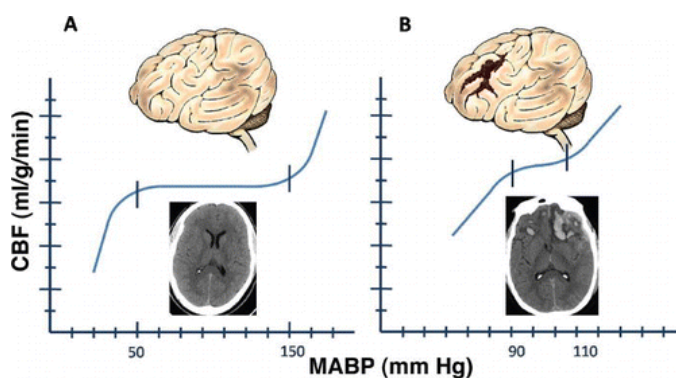


Figura 2: Representação da curva de autorregulação cerebral normal (A) com o fluxo sanguíneo cerebral contante dentro dos limites de autorregulação e a danificada (B), com limites reduzidos de autorregulação cerebral, tornando o fluxo sanguíneo cerebral mais dependente da pressão arterial. Retirado de Rangel-Castilla et al. (2008) – *CBF*, fluxo sanguíneo cerebral; *MABP*, pressão arterial média.

No passado, métodos denominados estáticos de avaliação da AR eram realizados com base na curva de AR desenvolvida por Lassen et al. (1959). Havia a necessidade de medir o FSC em relação à PA antes e após a manipulação pressórica, através da infusão de drogas vasoativas (Muizelaar JP et al., 1989; Panerai, 1998). Posteriormente, Aaslid et al. (1989), utilizando o doppler transcraniano (DTC), pela primeira vez, propôs o termo AR dinâmica. Em seu estudo, utilizando-se manguitos pneumáticos, situados em ambas as coxas, que eram insuflados e então rapidamente desinsuflados para gerar uma queda abrupta da PA, possibilitava analisar, de forma temporal, a resposta da VFSC em relação às mudanças da PA, batimento a batimento (Aaslid et al., 1989). Desde então, diferentemente do método estático, em que se utilizava uma “fotografia” da resposta do FSC antes e depois da manipulação da PA, a AR dinâmica foi o método mais amplamente utilizado (Aaslid et al., 1989, Panerai, 2008).

Anos depois, Tiecks et al. (1995), propôs um índice que quantificava a AR, o índice de autorregulação cerebral (*ARI*, do inglês, *autoregulation index*). Este método leva em consideração, através de técnicas avançadas de processamento de sinal, o tempo que o FSC leva (ou não) para atingir os valores basais iniciais. Através de 10 “curvas-padrões” de resposta da VFSC, foi possível quantificar a AR, podendo variar de 0 (ausência de AR – representada pela estagnação dos valores de FSC nos níveis da queda) a 9 (AR máxima – representada pelo rápido retorno do FSC, por volta de 2 segundos, aos valores iniciais). A representação das curvas propostas está ilustrada na Figura 3. Segundo o trabalho de Tiecks et al. (1995), os valores normais de AR são os representados pelas curvas 4, 5 e 6. A Figura 3 exemplifica a AR dinâmica através do ARI em 2 casos: AR normal (Figura 4a) e AR comprometida (Figura 4b). Enquanto em uma AR intacta, as VFSC das artérias cerebrais médias (ACM) retornam rapidamente aos valores iniciais

(Figura 4a), uma AR comprometida, a lenta resposta denota uma reduzida capacidade dos vasos cerebrais vasodilatarem e reestabelecerem o FSC adequado (Figura 4b).

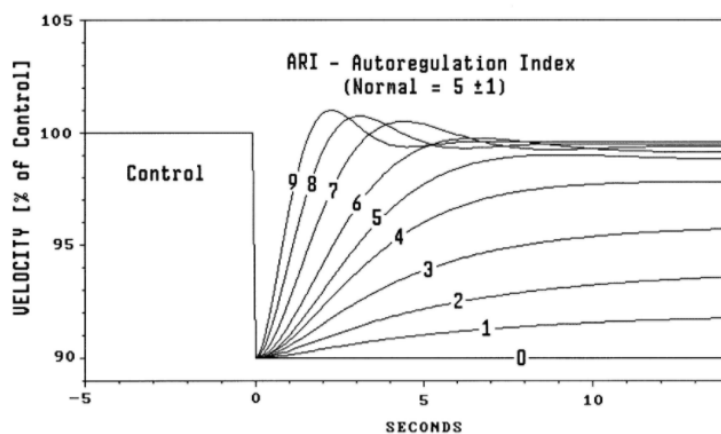


Figura 3: Representação das 10 “curvas padrão” de resposta da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral desenvolvida por Tiecks *et al* (1995). ARI 0 indica ausência de autorregulação cerebral e ARI 9 a melhor autorregulação cerebral. Retirado de Tiecks *et al.* (1995). *ARI*, índice de autorregulação.

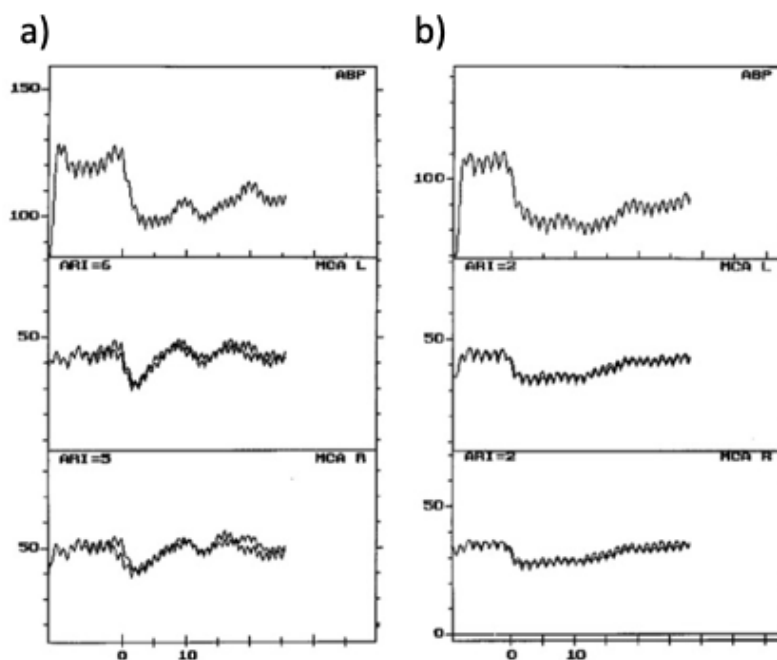


Figura 4: Representação gráfica da resposta da VFSC de 2 indivíduos: em (a), intacta AR e em (b), AR comprometida. No eixo y, demonstramos a PA (mmHg), em seguida as VFSC da ACM esquerda e direita

(cm/s) em relação ao tempo em segundos (eixo x). Em (a), uma preservada ARI demonstra rápida recuperação da VFSC nas ACM após abrupta queda da PA (manobra do teste de manguito femoral) (ARI: 5 e 6). No gráfico (b), observa-se uma lenta retomada da VFSC bilateralmente indicando reduzida AR (ARI: 2). (Tiecks et al., 1995). VFSC, velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; PA, pressão arterial; ACM, artéria cerebral média; AR, autorregulação cerebral; *ARI*, índice de autorregulação cerebral (*do inglês, autoregulation index*).

Acoplamento neurovascular

Há mais de 100 anos, Roy e Sherrington chegaram à conclusão de que a irrigação sanguínea cerebral era ajustada localmente em associação ao aumento da atividade cerebral (Roy et al., 1890). Muitos anos depois, foi aceito o conceito de que o FSC aumenta em resposta à atividade neural (Lassen et al., 1978). Esta resposta é desempenhada por diversas estruturas anatômicas, como neurônios, astrócitos, pericitos e a microvasculatura cerebral (Lassen et al., 1978; Willie et al., 2014), compondo assim a unidade neurovascular (Figura 5) (Willie et al., 2014). Esta estreita relação entre o aumento do FSC, em resposta ao aumento da atividade neural, é denominada de acoplamento neurovascular (ANV).

Diante do estímulo neural, neurotransmissores são liberados na fenda pré-sináptica para astrócitos e neurônios. Receptores glutaminérgicos estimulam a produção de NO pelos neurônios e a produção de prostaglandinas e de ácido epoxieicosatrienoico pelos astrócitos, que vão diretamente dilatar as arteríolas (Phillips et al., 2016). Outra estrutura na microvasculatura parece desempenhar um papel importante na regulação neurovascular, o pericito (Phillips et al., 2016). Pericitos são pequenas células encontradas nos capilares que desempenham função contrátil, participando ativamente na regulação do tono e fluxo sanguíneo (Iadecola, 2017) Uma compensação independente

das necessidades metabólicas suporta a teoria de “feedforward” em que o aumento do FSC decorra independentemente por vias de ativação neural (Phillips et al., 2016; Iadecola, 2017). Pelo tempo de resposta ser muito rápido, acredita-se que este mecanismo seja o gatilho inicial de qualquer resposta hemodinâmica à ativação cerebral (Iadecola, 2017).

O DTC tem sido amplamente utilizado para análise da ativação neural em diversas tarefas (Csipo et al., 2021; Smirl et al., 2016; Salinet et al., 2013). Durante tarefas cognitivas, a VFSC nas artérias cerebrais médias (ACM) direita e esquerda aumentam conforme a complexidade do esforço cognitivo (Csipo et al., 2021). Um estudo anterior, demonstrou um aumento da VFSC das artérias cerebrais posteriores (ACP) significativamente maior do que nas ACM durante testes visuais mais complexos, demonstrando que o aumento regional do FSC é estímulo dependente (Smirl JD et al., 2016).

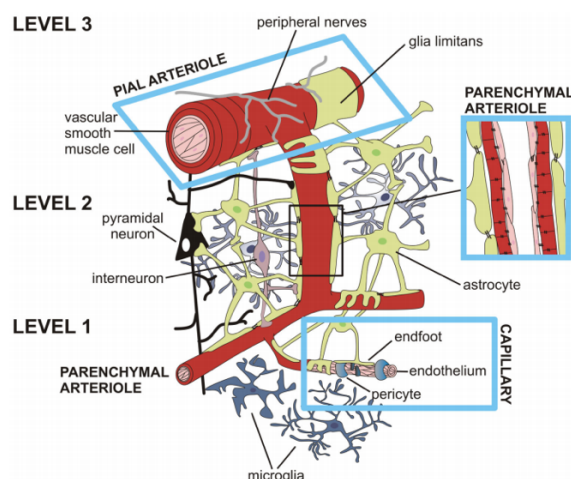


Figura 5: Componentes da unidade neurovascular nos diversos níveis das artérias piais, arteríolas intracerebrais e capilares. No nível de capilares (nível 1), observam-se a presença de células endoteliais, pericitos, astrócitos e neurônios. Nas arteríolas intracerebrais (nível 2), o endotélio é coberto por uma única camada de musculatura lisa vascular e presença de astrócitos e neurônios. Ao nível 3, múltiplas camadas

de musculatura lisa constituem as artérias piais, glia limitantes e nervos periféricos originados dos ganglios periféricos (Filosa et al., 2016)

Reatividade cerebrovascular aos gases sanguíneos

A resistência cerebrovascular é afetada pela pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2) e, mais profundamente, pelas alterações da pressão parcial de CO_2 ($PaCO_2$), promovendo o aumento ou diminuição do FSC (Ainslie et al., 2009), mecanismo chamado de reatividade cerebrovascular ao O_2 e CO_2 (RCO_2), respectivamente. Elevações na $PaCO_2$ (hipercapnia) reduzem o pH na parede do vaso, causando vasodilatação das arteríolas cerebrais e aumento significativo do FSC, enquanto a redução da $PaCO_2$ (hipocapnia) aumenta a resistência dos vasos (vasoconstrição) e reduz o FSC (Ainslie et al., 2009). Entretanto, a capacidade vasodilatadora parece ser maior que a vasoconstritora (Ide et al., 2003). Para cada aumento e diminuição de 1 mmHg da $PaCO_2$, aumentará cerca de 3 a 6% e diminuirá cerca de 1 a 3% do FSC, respectivamente (Willie et al., 2014). Em teoria, a reduzida resposta durante a hipocapnia em comparação a hipercapnia ocorre devido à mecanismos de proteção contra isquemia por uma redução abrupta da $PaCO_2$, como por exemplo, durante o exercício e ataque de ansiedade (Ainslie et al., 2009).

Por outro lado, a PaO_2 causa menor influência no FSC (Ainslie et al., 2009). A resposta cerebrovascular é maior apenas em níveis de PaO_2 abaixo de aproximadamente 50 mmHg (Willie et al., 2014; Ainslie et al., 2009). Uma redução da PaO_2 , ativa quimiorreceptores periféricos que estimulam aumento da ventilação pulmonar e conseqüentemente, a hipocapnia e vasoconstrição, reduzindo a capacidade vasodilatadora nas hipoxemias mais leves (Mardimae et al., 2012). Portanto, a hipocapnia reduz a sensibilidade à hipoxemia e o oposto, a hipercapnia aumenta (Mardimae et al., 2012).

Parece então, que existe um sinergismo entre a resposta cerebrovascular ao O_2 e o CO_2 e, portanto, a resposta ao O_2 depende também do nível de $PaCO_2$ (Mardimae et al., 2012; Willie et al., 2014).

A $PaCO_2$ também tem grande influência na AR (Figura 6). No mesmo estudo referenciado acima, Aaslid et al. (1989) demonstraram que a resposta do FSC à queda brusca de PA em indivíduos saudáveis era mais rápida durante a hipocapnia (comparado com a normocapnia e com hipercapnia), representando uma melhora da capacidade autorregulatória do encéfalo. O efeito oposto, a piora da AR, foi observado durante a hipercapnia (Aaslid et al., 1989). Mais recentemente, Maggio et al. (2014) evidenciaram que a hipercapnia aguda também reduz o ANV durante a ativação neural (movimentação passiva do membro superior dominante) (Maggio et al., 2014).

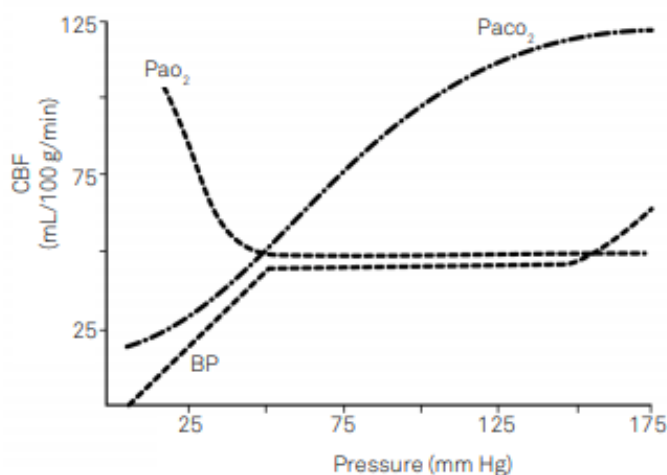


Figura 6: Representação dos diferentes reguladores do fluxo sanguíneo cerebral sobre a autorregulação cerebral: $PaCO_2$ e PaO_2 . A autorregulação cerebral se altera acentuadamente apenas a níveis abaixo de PaO_2 de 50 mmHg, enquanto pequenas variações na $PaCO_2$ produzem grandes variações no fluxo sanguíneo cerebral. *CBF*, fluxo sanguíneo cerebral; *Pressure*, pressão arterial; PaO_2 , pressão arterial parcial de oxigênio; $PaCO_2$, pressão arterial de dióxido de carbono (Bor-Seng-Shu et al., 2012).

Por ser um dos mais acentuados fatores de regulação do FSC e facilmente demonstrado na prática clínica, o mecanismo de RCO_2 tem sido utilizado amplamente com medida da função cerebrovascular (Ainslie et al., 2007; Salinet et al., 2015; Hlavati et al., 2019). Existem diversos métodos para avaliação da reatividade cerebrovascular, dentre eles, métodos de reinalação da própria respiração (Claassen et al., 2007; Bernardi et al., 2008), inalação enriquecida com CO_2 (Xie et al., 2005; Lewis et al., 2019) e pausa respiratória para indução de retenção de CO_2 (Markus et al., 1992; Hlavati et al., 2019) são os mais utilizados em estudos clínicos. O teste de inalação de CO_2 pode ser utilizado com concentrações de 2, 5 ou 7% de CO_2 no gás inspirado. Pode-se então, gerar um estímulo padrão de hipercapnia podendo controlar melhor a variação do CO_2 (Fierstra et al., 2013).

1.3 Hemodinâmica cerebral na DPOC

Pouco se sabe sobre a função cerebrovascular na DPOC, com resultados divergentes na literatura. Através do DTC, Hlavati et al. (2019) demonstrou que a reatividade cerebrovascular ao CO_2 (RCO_2) era reduzida em 90 DPOC em todos os níveis de gravidade, correlacionando-se positivamente com pior VEF_1 (Hlavati et al., 2019). Também reduzida RCO_2 foi observada em um grupo pequeno de mulheres DPOC pós menopausa, com gravidade moderada (Hartmann et al., 2012). Diferentemente destes achados, Lewis et al. (2019) não encontraram redução da RCO_2 em um grupo de 20 pacientes DPOC com grau moderado antes e após um programa de exercícios (Lewis et al., 2019). Além disso, Lewis et al. (2019) não encontraram comprometimento da AR nestes DPOC comparados com indivíduos saudáveis (Lewis et al., 2019). Ainda faltam evidências sobre o comportamento do ANV na DPOC.

Além da própria doença como possível fator de risco para disfunção cerebrovascular, sintomas como comprometimento cognitivo, ansiedade e depressão são comumente observados na DPOC e podem estar associados à disfunção dos mecanismos regulatórios do FSC. Em indivíduos com comprometimento cognitivo leve sem doença pulmonar, a RCO_2 , ANV e oxigenação tecidual mostrou-se reduzida em uma meta-análise através de diferentes meios de avaliação (Beishon et al., 2017). Adicionalmente, a resistência cerebrovascular, que reflete maior rigidez e menor complacência vascular, foi aumentada nestes indivíduos (Beishon et al., 2017). Por outro lado, em um grande estudo de coorte prospectivo com pouco mais de 1400 participantes, idosos com redução da VFSC e com menor RCO_2 tinham maior chance de desenvolver sintomas de depressão e transtornos depressivos, sugerindo a hipótese de depressão vascular (Direk et al., 2012).

Pelo exposto nos parágrafos acima, faltam ainda evidências sobre o comportamento cerebrovascular em pacientes DPOC. Não há estudos, pelo nosso conhecimento, que descrevem o comportamento dos 3 principais mecanismos reguladores de FSC em um mesmo grupo de pacientes DPOC. Para isso, o presente estudo focou na avaliação dos principais mecanismos reguladores de FSC e buscou encontrar correlações com achados observados na DPOC como a gravidade da doença, comprometimento cognitivo e sintomas de ansiedade e depressão.

2. HIPÓTESES

A primeira hipótese deste estudo é que as respostas dos mecanismos regulatórios do fluxo sanguíneo cerebral possam estar diminuídas nos pacientes DPOC em comparação aos indivíduos não-DPOC semelhantes pela idade e sexo.

A segunda hipótese é de que a gravidade da doença, o declínio cognitivo e sintomas de ansiedade e depressão estariam correlacionados ao maior comprometimento da hemodinâmica cerebral.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a hemodinâmica cerebral de pacientes com DPOC por meio dos 3 principais mecanismos reguladores do fluxo sanguíneo cerebral: a autorregulação cerebral, a reatividade cerebrovascular ao CO₂ e o acoplamento neurovascular.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar a associação entre a hemodinâmica cerebral com a gravidade da doença.
- Avaliar a associação entre a hemodinâmica cerebral com declínio cognitivo.
- Avaliar a associação entre a hemodinâmica cerebral com os sintomas de ansiedade e depressão.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (número do parecer 2.619.293) e seguiu os princípios da Declaração de Helsinque e às diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Após os esclarecimentos sobre a pesquisa, todos os participantes que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, ANEXO I deste documento).

4.1 Participantes da Pesquisa

Os voluntários foram recrutados para participar deste estudo transversal, caso controle, divididos em 2 grupos: grupo DPOC e grupo controle com voluntários não-DPOC. Pacientes com DPOC foram recrutados do Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil, enquanto os controles foram recrutados das comunidades vizinhas por meio de anúncios de recrutamento.

A DPOC foi definida usando os critérios da Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Singh et al., 2019). Foram elegíveis os pacientes que preencheram todos os seguintes critérios: idade entre 50 e 85 anos; ex-fumantes (interrupção de pelo menos 1 ano); não ter apresentado exacerbação da doença nos últimos 2 meses; índice de massa corporal (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$; não fazer uso de oxigenoterapia domiciliar, teofilinas e ausência das seguintes doenças: diagnósticos de doenças cerebrovasculares como AVC, ataque isquêmico transitório ou qualquer doença neurológica; demência, doenças vasculares do colágeno, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida $< 50\%$, apneia obstrutiva do sono e enxaqueca. Os pacientes

foram excluídos devido a incapacidade de coleta da VFSC, falta de condição clínica no dia dos testes e estenose de carótida > 50%.

Os voluntários do grupo controle foram pareados pela idade e sexo, não tabagistas atuais ou ex-tabagistas sem doenças pulmonares, além dos mesmos critérios de elegibilidade dos participantes DPOC recrutados para a pesquisa. Os voluntários responderam um questionário relatando sua história clínica e medicamentos em uso.

4.2 Delineamento da pesquisa

Os participantes foram convidados a fazer uma única visita ao Laboratório de Neurosonologia em Neurocirurgia, Hemodinâmica Encefálica e Anormalidades do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP). Primeiramente, foram realizadas as coletas dos dados da hemodinâmica cerebral (ficha de coleta de dados utilizada pode ser encontrada no ANEXO II). Em seguida, foram aplicados os questionários para a avaliação cognitiva e ansiedade e depressão. Por fim, o participante foi submetido ao teste de função pulmonar e à coleta de sangue arterial (somente no grupo DPOC).

4.2.1 Prova de Função Pulmonar

A prova de função pulmonar foi realizada para avaliar a gravidade de obstrução ao fluxo aéreo no grupo DPOC e para afastar doenças pulmonares no grupo controle. A espirometria foi realizada em concordância com os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidades estabelecidos pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* (Graham et al., 2019). O equipamento utilizado foi o espirômetro (MicroQuark, Cosmed, Itália) conectado a um microcomputador e os valores foram obtidos de acordo

com o sexo, altura, idade e raça da população estudada (Pereira et al., 2002). A DPOC era definida pelo critérios *GOLD* (Singh et al., 2019) através de uma relação VEF_1/CVF menor que 0,7 após o uso de broncodilatador e classificada pela VEF_1 : GOLD 1 (leve) $VEF_1 \geq 80\%$; GOLD 2 (moderado) VEF_1 50% a 79%; GOLD 3 (grave) VEF_1 30% a 49% e GOLD 4 (muito grave) $VEF_1 < 30\%$ (GOLD, 2021).

4.2.2 Análise dos gases arteriais

Amostras de gasometria arterial de todos os participantes DPOC foram coletadas da artéria radial em temperatura ambiente. A análise dos gases foi obtida pelo dispositivo de análise de gases no sangue Rapidlab 348 (Biobak., Chiron, Bayer Diagnostic, Reino Unido). Foram registrados os valores de pH, PaO_2 , saturação arterial periférica de O_2 (SatO₂), $PaCO_2$ e bicarbonato (HCO_3).

4.2.3 Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada em todos os participantes utilizando o *Montreal Cognitive Assesement* (MoCA) validado para língua portuguesa (MoCA-BR, encontrada em ANEXO III) (Memória et al., 2013). O MoCA-BR é um instrumento designado para uma breve triagem na detecção de distúrbio cognitivo leve (Nasreddine et al., 2005). O teste tem duração em torno de 15 minutos e avalia 8 domínios cognitivos: memória a curto prazo, habilidade visoespacial, linguagem, orientação no tempo e espaço, função executiva, atenção, concentração e memória (Nasreddine et al., 2005; Memória et al., 2013). Os participantes do grupo DPOC e controle foram agrupados de acordo com sua pontuação MoCA: o grupo comprometimento cognitivo (CC) pontuação < 26 e sem comprometimento cognitivo (SCC) pontuação ≥ 26 . (Nasreddine et al., 2005). O grupo CC foi subdividido em comprometimento cognitivo grave (CCG) pontuação

<10, comprometimento cognitivo moderado (CCM) pontuação entre 10 e 17 e comprometimento cognitivo leve (CCL) pontuação entre 18 e 25 (Nasreddine, 2022).

4.2.4 Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão

Sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados pelo questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, encontrado em ANEXO IV) (Zigmond et al., 1983). Validado para a língua portuguesa (Botega et al., 1995), o HADS é um instrumento amplamente utilizado composto por 14 questões que avaliam sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com doença física, subdividido em 7 questões para ansiedade (HADS-A) e 7 para depressão (HADS-D). A pontuação varia de 0 a 21 pontos com pontuações de 0 a 7 sem sintomas e ≥ 8 com possíveis sintomas (Montserrat-Capdevil et al., 2017).

4.2.5 Avaliação da hemodinâmica cerebral

Os participantes foram orientados a abster-se de exercícios vigorosos antes dos exames, não ingerir bebidas com cafeína ou álcool nas 12 horas anteriores e tomar apenas um leve café da manhã pela manhã pelo menos 2 horas antes da visita. As medidas foram feitas pela manhã em uma sala silenciosa e com temperatura controlada. Altura e peso foram medidos e após a instrumentação, os participantes repousavam por 10 minutos deitados em uma cama em decúbito dorsal respirando em ar ambiente. Todos os participantes, então, foram submetidos a uma avaliação abrangente das artérias extracranianas para excluir estenose significativa da artéria carótida interna (>50%) pelo método de imagem de Doppler colorido e power Doppler com um transdutor linear (VF 10-5 Linear Ultrasound Transducer, Siemens Acuson X300, Alemanha).

A PA foi continuamente mensurada, batimento a batimento, usando um fotopletismógrafo digital (Finometer PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdã, Holanda) fixado no dedo médio da mão não dominante dos participantes, posicionado ao nível do coração. A PA da artéria braquial basal foi determinada de forma não invasiva durante os períodos de repouso usando um oscilômetro automatizado (M2, Omron, Kyoto, Japão) para permitir a calibração dos registros do Finometer. A VFSC das ACM direita e esquerda foram registradas em todos os participantes usando duplos transdutores de 2MHz através do DTC (Doppler BoxX, DWL, Sipplingen, Alemanha) fixados na janela temporal através de um capacete ajustável. A localização e a otimização dos sinais das ACM foram confirmadas de acordo com as diretrizes publicadas (Willie et al., 2011). Se apenas uma das janelas temporais estivesse disponível, esse sinal da VFSC era usado para análise. O CO₂ expirado (EtCO₂, do inglês *end-tidal carbon dioxide*) foi monitorado por meio de uma cânula nasal usando um capnógrafo (RespSense, Nonin Medical, Plymouth, MN, EUA) e a saturação periférica de O₂ (SpO₂) foi monitorada continuamente através de um oxímetro de dedo (Oxy Control Geratherm, Alemanha).

Após a instrumentação e estabilização dos valores mensurados, o servomecanismo do aparelho Finometer foi desligado. Para análise da AR, os dados foram mensurados durante 5 minutos em repouso sem nenhuma interferência. Em seguida foi realizado um protocolo de ativação cerebral por 4 minutos. O protocolo começou com uma fase de repouso de 90 segundos, seguido por movimentos ativos do participante (flexão e extensão repetitivas do cotovelo do membro dominante) ao longo de 60 segundos, com uma fase de recuperação de 90 segundos. Os movimentos foram conduzidos por um metrônomo para garantir uma frequência padrão de 1Hz. Antes das

gravações, o movimento ativo foi testado duas vezes para fornecer treinamento e evitar a necessidade de instruções verbais durante as gravações.

Para a avaliação da RCO_2 , os participantes foram orientados a respirar espontaneamente por 30 segundos antes de respirar uma mistura de gases enriquecido de CO_2 (5% CO_2 , 21% O_2 e 74% N_2) por meio de máscara não reinalante por 5 minutos. Os participantes foram estimulados pela equipe do estudo a atingir um $EtCO_2 \sim 10$ mmHg acima do valor em repouso, conforme descrito anteriormente (Lewis et al., 2019).

5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados simultaneamente no DWL Doppler Box a uma taxa de amostragem de 100 amostras/s. Os canais da VFSC foram filtrados a 20Hz (Butterworth de oitava ordem de fase zero) e a PA média, a VFSC e EtCO₂ foram calculados para cada ciclo cardíaco. Os dados batimento a batimento foram interpolados pelo método *spline* cúbico e reamostrados em 5 amostras para produzir sinais com uma base de tempo uniforme.

Os valores médios de VFSC são extraídos, bilateralmente, dos 60 segundos iniciais da coleta de dados da AR. Para a análise da AR, os dados coletados simultaneamente (VFSC e PA) são inicialmente alinhados com as respectivas sístoles e diástoles, identificado artefatos e removidos por interpolação linear. Por meio da transformada de *Fourier* a variação da PA e da VFSC em relação ao tempo será convertida para o espectro da frequência e a relação entre o *crossespectro* e *autoespectro* é medido através do método de Welch. A relação dinâmica entre a PA (entrada) e a VFSC (saída) da ACM do lado direito e esquerdo é medida através da análise de função de transferência para obter a estimação de ganho, fase e coerência. É aplicada então a inversão da transformada de Fourier de ganho e fase do domínio da frequência de volta para o domínio tempo para obter a resposta de impulso e o grau da VFSC (Panerai, 2008).

O ARI foi adotado para quantificar a AR. Uma equação diferencial de segunda ordem simula 10 conjuntos de respostas VFSC para uma mudança de degrau ideal na PA. Ao comparar a VFSC registrada com as 10 velocidades simuladas, o ARI é atribuído a cada sujeito para ambos os hemisférios usando o melhor ajuste de mínimos quadrados

(AR severamente prejudicada (ARI= 0) a intacta (ARI=9)). A resposta bilateral da VFSC ao movimento ativo do cotovelo foi usada para avaliar o ANV, conforme descrito anteriormente (Salinet et al., 2013; Salinet et al., 2015; Salinet et al., 2019). O início da estimulação foi utilizado como ponto de sincronismo para obtenção das médias populacionais. O RCO₂ foi caracterizado como a mudança relativa na VFSC durante a hipercapnia em comparação com o valor de referência inicial (Ringelstein et al., 1988). Novamente, o início da estimulação foi sincronizado.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade da distribuição para variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov–Smirnov. Os dados demográficos basais foram comparados entre os 2 grupos (DPOC e controles) usando o teste t de Student para variáveis independentes. O teste Mann-Whitney foi utilizado para análise dos dados não paramétricos. Os valores médios de VFSC, frequência cardíaca, PA e EtCO₂ foram extraídos dos 30 segundos precedentes a cada protocolo. Valores basais de VFSC e o ARI (como medida de AR) foram comparados usando ANOVA de 2 fatores com o grupo de sujeitos como o fator *entre* (DPOC e controles) e o lado da gravação (hemisférios cerebrais direito e esquerdo) como o fator *dentro*. Para comparar o efeito do movimento ativo de cotovelo e hipercapnia na VFSC bilateralmente (medida do ANV e RCO₂, respectivamente), PA e EtCO₂, a área sob a curva (AUC *do inglês, área under the curve*) foi calculada durante o protocolo (60s) e a respiração enriquecida com CO₂ (5 minutos). Novamente, ANOVA de 2 fatores foi usada para comparar os valores de AUC. No caso de um efeito de interação significativo, a análise *post hoc* de Scheffé foi realizada para identificar a origem da diferença. Dados com distribuição não normal foram analisados usando ANOVA de 2 fatores por *ranks* (teste de Kruskal Wallis H). Quando encontrada diferença significativa entre os grupos, foi realizada análise *post hoc* pelo método de Dunn.

A análise de correlação de Sperrman foi realizada para avaliar a relação entre os mecanismos reguladores do FSC (parâmetros de AR, ANV e RCO₂) e variáveis clínicas, como IMC, gravidade da DPOC (VEF1/FCV, CVF e VEF1%), histórico de tabagismo e medicamentos. A análise de regressão logística foi realizada para determinar associação entre as variáveis hemodinâmicas com CC, ajustadas para idade, sexo, escolaridade e

fatores de risco vascular. A análise estatística foi realizada usando SPSS versão 23.0 SPSS (Inc Chicago IL USA). A significância foi estabelecida em $P < 0,05$.

7. RESULTADOS

7.1 Características dos participantes

Vinte e três voluntários DPOC e 23 controles consentiram em participar do estudo. Devido à ausência de janelas temporais para a insonação da ACM, 2 participantes do grupo controle e 1 DPOC foram excluídos do estudo. Outros 2 participantes DPOC foram excluídos por estenose > 50% da artéria carótida interna. Portanto, um total de 41 participantes, sendo 20 participantes com DPOC e 21 controles, foram submetidos a todas as avaliações clínicas e hemodinâmicas. As características demográficas e clínicas dos 41 participantes estão resumidas na Tabela 1. No grupo DPOC, 1 paciente possuía o grau leve da doença (GOLD 1), 6 moderado (GOLD 2), 8 grave (GOLD 3) e 5 muito grave (GOLD 4). Os valores da gasometria arterial dos indivíduos DPOC foram normais, $\text{PH}=7,4$ (0,0); $\text{PaO}_2=75,7$ (14,7); $\text{PaCO}_2=39,9$ (4,5) e $\text{HCO}_3=24,5$ (2,4). Entretanto, 3 se mostraram hipercápnicos, 1 com $\text{PaCO}_2=48,1$ mmHg e 2 com $\text{PaCO}_2=46,8$, com pH normal. Apesar da maior incidência de comorbidades nos pacientes DPOC, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Apenas a seqüela de tuberculose mostrou ser maior em indivíduos com DPOC (Tabela 1 $p<0,002$).

A Tabela 2 mostra as pontuações médias dos questionários realizados. A pontuação média do MoCA foi significativamente menor no grupo DPOC em comparação aos controles. A maior parte dos participantes nos 2 grupos apresentava CCL, sendo 60% nos DPOC e 76,1% nos controles, e havia mais indivíduos DPOC com CCM do que controle (30% vs 0, respectivamente) No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos. Os participantes com DPOC não demonstraram diferenças estatísticas nas pontuações HADS-A e HADS-D em comparação aos não-DPOC.

7.2 Hemodinâmica sistêmica e cerebral

Os valores das variáveis sistêmicas e das VFSC de repouso precedentes aos testes de regulação do FSC são mostrados na Tabela 3. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos. A VFSC bilateralmente também não foi diferente estatisticamente nos participantes DPOC e não-DPOC.

A representação das respostas de 1 participante de cada grupo durante a avaliação de AR, ANV e RCO₂ foram ilustradas na Figura 7. Os valores médios do ARI são comparados na Tabela 3. Não foi observada diferenças entre os grupos ou entre os hemisférios cerebrais. Todos os participantes realizaram o protocolo de movimentação ativa de cotovelo. A AUC revelou respostas mais baixas da VFSC bilateralmente na DPOC em comparação com os controles (Tabela 3, $p = 0,001$ e $0,002$ para comparações dos hemisférios cerebrais ativado e não ativado, respectivamente). Não foi encontrada diferença na resposta da VFSC entre os hemisférios cerebrais ao movimento ativo em cada grupo. A hipercapnia resultou em um aumento médio de VFSC de $\sim 20\%$ em comparação com a normocapnia basal no grupo controle, enquanto houve um aumento de apenas $\sim 7\%$ no grupo DPOC (Tabela 3, $p = 0,0001$). Nenhuma diferença na resposta da VFSC entre os hemisférios cerebrais à hipercapnia foi observada.

Ao comparar os valores basais e de AUC, a movimentação ativa do cotovelo e a inalação do CO₂ levaram a um aumento PA em ambos os grupos, porém somente significativo durante a hipercapnia ($\% \Delta PA = 8,3 \pm 4,3$; $p < 0,01$ e $7,9 \pm 3,9$; $p < 0,02$, para DPOC e controles, respectivamente), mas sem diferença significativa entre os grupos.

Uma diminuição na EtCO₂ durante o teste de ANV foi observada na AUC de ambos os grupos ($\% \Delta \text{EtCO}_2 = -1,9 \pm 0,3$ e $-1,5 \pm 0,5$ para DPOC e grupo controle, respectivamente), entretanto nenhuma diferença em relação aos valores basais foi encontrada. Apesar do aumento de EtCO₂ ter sido limitado a ~ 10 mmHg durante o teste de RCO₂, ele aumenta durante a hipercapnia em ambos os grupos ($\% \Delta \text{EtCO}_2 = 26,9 \pm 1,1$ e $28,0 \pm 0,8$; $p = 0,001$, para DPOC e grupo controle, respectivamente), porém sem diferença estatística entre os grupos.

7.3 Correlação entre variáveis clínicas e hemodinâmicas

Menores valores de VEF₁ foram positivamente correlacionados com redução do ARI ($r=0,801$, $p=0,001$), menor resposta da VFSC ao movimento ativo do cotovelo ($r=0,757$, $p=0,001$) e à hipercapnia ($r=0,831$, $p=0,001$). A redução do VEF₁/CVF foi associada à menor resposta da VFSC à inalação do CO₂ ($r= 0,449$, $p= 0,04$). No entanto, não foram identificadas correlações entre as respostas de AR ou ANV e VEF₁/CVF, e entre medicamentos e AR, ANV e RCO₂. A análise de regressão logística (Tabela 4) mostrou que VEF₁ e ANV foram os associados ao MoCA no grupo DPOC, enquanto nos controles, o ANV foi associado ao MoCA (O.R.= 3,87 [2,87-5,99], $P= 0,002$). A análise ajustada para idade, escolaridade e fatores de risco vascular não mostrou influência desses fatores nos resultados supracitados. Além disso, mesmo quando a regressão incluiu DPOC + controles, os resultados não diferiram em termos de falta de efeito significativo de idade e escolaridade. Não foi observada associação das variáveis hemodinâmicas com os níveis de ansiedade e depressão avaliados pelo HADS.

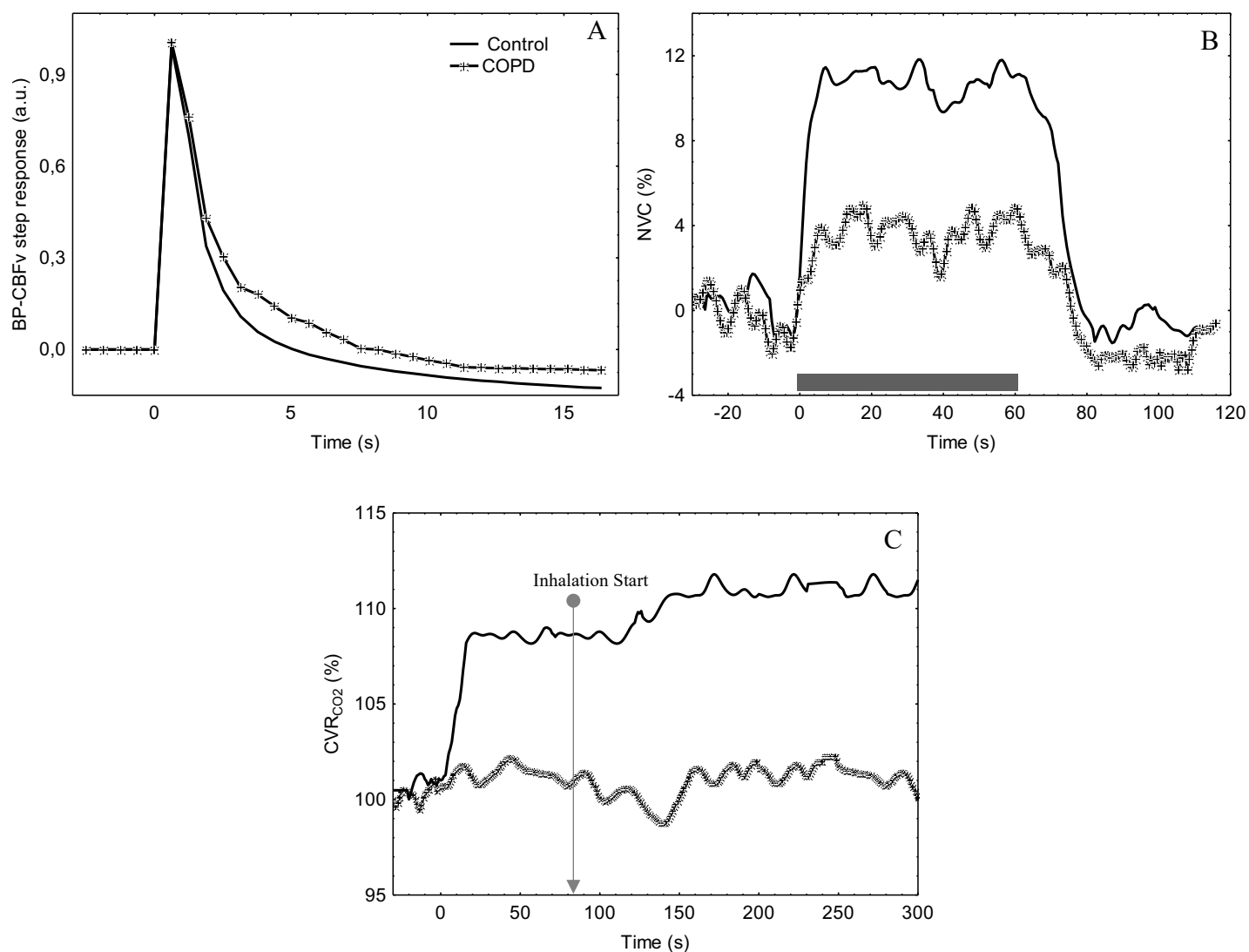


Figura 7. Resposta dos mecanismos regulatórios da hemodinâmica cerebral de 1 participante de cada grupo (ambos homens, 58 anos, sem comorbidades). A) Resposta ao degrau da VFSC às variações da PA (input) no repouso para participantes do grupo controle (linha preta contínua) e DPOC (linha pontilhada) (ARI= 5.9 e 5.4, respectivamente); B) Resposta da VFSC ao movimento ativo do cotovelo (barra cinza) do hemisfério ativado no participante do grupo controle (linha preta contínua) e DPOC (linha pontilhada); C) Resposta da VFSC à inalação do CO₂ no hemisfério esquerdo do participante do grupo controle (linha preta contínua) e DPOC (linha pontilhada). VFSC, velocidade do fluxo sanguíneo cerebral; PA, pressão arterial; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ARI, índice de autorregulação cerebral.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de indivíduos com DPOC e controle.

| Demográficas | DPOC (20) | Controles (21) |
|-----------------------------------------------|------------------|------------------------|
| Idade (anos) | 66.8 ± 7.9 | 65.1 ± 4.7 |
| Gênero (Homem), n % | 11 (55,0) | 11 (52,4) |
| Nível educacional (anos) | 7.5 ± 5.1 | 11.6 ± 2.4 |
| Função pulmonar | | |
| VEF ₁ /CVF | 0.5 ± 0.1 | 0.8 ± 0.1 ³ |
| CVF, % | 70.9 ± 17.8 | 87.3 ± 16.4 |
| VEF ₁ , % | 45.4 ± 18.0 | 91.4 ± 18.1* |
| Fatores de risco vascular | | |
| História tabágica (anos/maços) | 45.9 ± 21.6 | 4.4 ± 8.3* |
| Índice de massa corpórea (kg/m ²) | 24.5 ± 3.2 | 26.4 ± 2.6 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 149.3 ± 20.1 | 142.5 ± 19.4 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 77.5 ± 9.0 | 75.0 ± 14.8 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 72.2 ± 12.4 | 71.2 ± 7.7 |
| SpO ₂ (%) | 94.2 ± 1.4 | 96.4 ± 0.6 |
| EtCO ₂ (mmHg) | 38.6 ± 8.5 | 36.9 ± 6.0 |
| Medicações, n (%) | | |
| LABA | 19 (95.0) | 0* |
| LAMA | 17 (85.0) | 0* |
| ICS | 18 (90.0) | 0* |
| Diuréticos | 3 (15.0) | 2 (9.5) |
| Inibidor da ECA | 2 (10.0) | 3 (14.2) |
| Antagonista da angiotensina | 4 (20.0) | 3 (14.2) |
| Antagonista da aldosterona | 2 (10.0) | 1 (4.7) |
| Comorbidades, n (%) | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 9 (45.0) | 7 (33.3) |
| Diabetes Mellitus | 1 (5.0) | 1 (4.7) |
| Insuficiência cardíaca | 3 (15.0) | 0 |
| Asma | 1 (5.0) | 0 |
| Sequela de tuberculose | 4 (20.0) | 0* |
| Bronquiectasia | 3 (15.0) | 0 |
| Hipertensão pulmonar | 3 (15.0) | 0 |

Dados expressos em média e desvio padrão; n, números absolutos; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF₁, volume expirado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; ET_{CO}₂, CO₂ ao final da expiração; LABA, β₂-adrenérgico de longa duração; LAMA, anticolinérgicos de longa duração; ICS, corticoide inalatório; ECA, enzima conversora de angiotensina. *p < 0.002 para diferença entre os grupos; ³ p < 0.01 para diferenças entre os grupos.

Tabela 2. Comparação do comprometimento cognitivo, ansiedade e depressão entre DPOC e controles.

| | DPOC | Controles |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Total MoCA , média (DP) | 21.6 (4.5) | 23.7(3.1)* |
| <i>Sem comprometimento cognitivo (≥ 26), n(%)</i> | 2 (10.0) | 5 (23.8) |
| <i>Comprometimento cognitivo leve (18-25), n(%)</i> | 12 (60.0) | 16 (76.1) |
| <i>Comprometimento cognitivo moderado (10-17), n(%)</i> | 6 (30.0) | 0 |
| Total HADS - A, média (DP) | 6.5 (3.7) | 5.8 (2.9) |
| <i>Com sintomas, n(%)</i> | 5 (25.0) | 5 (23.8) |
| Total HADS - D, média (DP) | 5.7 (2.9) | 4.6 (2.6) |
| <i>Com sintomas, n(%)</i> | 3 (15.0) | 4 (19.0) |

DP, desvio padrão; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; *p < 0.04 para o teste de t de Student para diferença entre os grupos.

Tabela 3. Valores em média \pm DP para variáveis hemodinâmicas sistêmicas e cerebrais no repouso e durante os testes.

| | DPOC | Controles |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Hemodinâmica sistêmica (antes dos testes) | | |
| PA sistólica, mmHg | 149.3 \pm 20.1 | 142.5 \pm 19.4 |
| PA diastólica, mmHg | 77.5 \pm 9.0 | 75.0 \pm 14.8 |
| Frequência cardíaca, bpm | 72.2 \pm 12.4 | 71.2 \pm 7.7 |
| EtCO ₂ , mmHg | 38.6 \pm 8.5 | 36.9 \pm 6.0 |
| SpO ₂ , % | 94.2 \pm 1.4 | 96.4 \pm 0.6 |
| Hemodinâmica cerebral | | |
| Hemisfério direito VFSC, cm.s ⁻¹ | 39.1 \pm 13.0 | 47.3 \pm 12.7 |
| Hemisfério esquerdo VFSC, cm.s ⁻¹ | 41.5 \pm 12.9 | 49.0 \pm 14.5 |
| Hemisfério direito ARI | 5.4 \pm 1.0 | 5.9 \pm 1.6 |
| Hemisfério esquerdo ARI | 5.3 \pm 1.3 | 5.8 \pm 0.9 |
| Hemisfério ativado ANV, % Δ VFSC | 2.1 \pm 0.5 | 12.9 \pm 6.1* |
| Hemisfério não-ativado ANV, % Δ VFSC | 1.3 \pm 0.9 | 11.3 \pm 5.6* |
| Hemisfério direito RCO ₂ , % Δ VFSC | 7.9 \pm 3.1 | 24.9 \pm 8.5* |
| Hemisfério esquerdo RCO ₂ , % Δ VFSC | 6.3 \pm 2.5 | 21.5 \pm 7.7* |

PA, pressão arterial; VFSC, velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; ARI, índice de autorregulação cerebral; ANV, acoplamento neurovascular; RCO₂, reatividade cerebrovascular ao CO₂; *p < 0.003 para post hoc Scheffé para diferenças entre grupos.

Tabela 4. Razão de chances (*odds ratio*) ajustado para comprometimento cognitivo

| | O.R. | 95% I.C. | Valor p |
|-----------------------|-------------|-----------------|----------------|
| VEF ₁ | 3.26 | 1.60 - 6.64 | 0.001 |
| VEF ₁ /CVF | 1.56 | 1.01 - 4.98 | 0.013 |
| IMC | 1.81 | 1.14 - 1.92 | 0.584 |
| ANV | 2.16 | 1.23 - 3.81 | 0.007 |

CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expirado no 1º segundo; IMC, índice de massa corpórea;
ANV, acoplamento neurovascular

8. DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a função cerebrovascular de pacientes DPOC, quantificada através de 3 mecanismos reguladores. Os principais achados do estudo demonstraram que 2 mecanismos, ANV e RCO_2 , estão reduzidos nos pacientes DPOC em comparação ao grupo controle. Apesar da AR não ser significativamente reduzida nos DPOC, uma menor VEF_1 correlacionou-se com menores valores de ARI, ou seja, quanto maior a gravidade da doença, maior o comprometimento do mecanismo de AR. Além disso, menores valores de VEF_1 também correlacionaram positivamente com a capacidade reduzida dos mecanismos de ANV e RCO_2 . Estes achados indicam que a gravidade da doença tem grande influência na regulação cerebrovascular. Uma resposta reduzida do mecanismo de ANV foi associada ao declínio cognitivo tanto no grupo DPOC quanto no grupo controle. Por outro lado, os pacientes com DPOC não demonstraram aumento dos sintomas de ansiedade e depressão e associação do HADS com a hemodinâmica cerebral.

Este estudo confirmou a hipótese de que indivíduos com DPOC apresentam reduzida RCO_2 . Diferente dos nossos resultados, um grupo de 20 DPOC com grau moderado não demonstrou alteração na RCO_2 (Lewis et al., 2018). A discrepância dos resultados entre os estudos não é clara, no entanto isto pode ter ocorrido primeiro, devido à utilização de protocolos distintos (hipocapnia seguido de hiper-capnia) e segundo, pela presença de pacientes DPOC com menor gravidade em comparação ao presente estudo (VEF_1 $68\% \pm 20\%$ vs $45.4\% \pm 18\%$) (Lewis et al., 2018). Em nosso estudo, a gravidade da DPOC correlacionou-se positivamente com a RCO_2 . Similarmente, Hlavati et al., (2019) utilizando-se de técnicas diferentes para gerar hiper-capnia aguda (pausa

respiratória), o VEF₁ correlacionou-se com reduzida reatividade cerebrovascular em ambas artérias cerebrais média e posterior (Hlavati et al., 2019). Portanto, estes resultados também demonstram que em DPOC mais graves, a resposta vasodilatadora cerebral é mais comprometida.

Por outro lado, em um grupo pequeno de DPOC moderado, a RCO₂ também demonstrou ser reduzida (Hartmann et al., 2012). Entretanto, o grupo era composto apenas de mulheres DPOC pós menopausa o protocolo consistia em reinalação de CO₂ com aumento progressivo do EtCO₂ (2 min x 1, 3, 5, 7 e 9 mmHg). Em estudos prévios, mulheres pós menopausa demonstram ter maior estresse oxidativo e pior função endotelial (Signorelli et al., 2006; Moreau et al., 2020). Este dado foi confirmado por este estudo (Hartmann et al., 2012) e pode ter contribuído para RCO₂ reduzida mesmo em DPOC menos graves. Ambos os grupos em nosso estudo, compreendiam mulheres no período pós menopausa em número similares, portanto este fator provavelmente não influenciou os resultados.

A resposta cerebrovascular ao CO₂ é frequentemente utilizada para avaliar função vascular cerebral. Diferentes doenças apresentam reduzida RCO₂ como AVC (Salinet et al., 2015), demência (Vicenzini et al., 2007), DM (Palazzo et al., 2013) e parece ser um marcador de declínio cognitivo (Silvestrini et al., 2006; Beishon et al., 2017). Ainda não se sabe quais as causas para uma reduzida RCO₂ em pacientes DPOC. A hipótese de que indivíduos DPOC possuem dilatação crônica dos vasos cerebrais devido a estímulos frequentes como tabagismo, hipoxemia e hipercapnia (Yildiz et al., 2012), não pôde ser demonstrado no estudo. A VFSC dos pacientes DPOC durante o repouso não demonstrou

ser significativamente diferente dos não-DPOC. Isto sugere um comportamento normal das artérias cerebrais durante o repouso.

O efeito do cigarro no FSC foi demonstrado em um subgrupo de DPOC com grau leve e tabagistas atuais (Bernardi et al., 2008). Estes indivíduos apresentavam maior VFSC e RCO₂ reduzida comparado aos DPOC ex-tabagistas (Bernardi et al., 2008). Para evitar o efeito agudo do tabagismo no FSC, todos participantes eram ex-tabagistas por pelo menos 1 ano em nosso estudo. Além disso, nenhum DPOC era hipoxêmico, variável que poderia alterar a VFSC. No entanto, 3 eram hipercápnicos com pH normal. Como já é de conhecimento na literatura, a redução do pH (acidose) representa o estímulo primário na vasodilatação cerebral e não o aumento do CO₂ por si (Classen et al., 2021; Carr et al., 2021). Portanto, a hipercapnia crônica em DPOC sem acidose não parece ser relevante no controle do FSC.

A reduzida sensibilidade ventilatória ao CO₂ no paciente DPOC (Fahey et al., 1983; Jacono, 2013) tende a produzir maior concentração de CO₂ arterial e no tecido cerebral e poderia influenciar positivamente a resposta cerebrovascular ao incremento do CO₂. No entanto, evidências apontam que ambos, reatividade ventilatória e cerebrovascular, estão diminuídas no DPOC (Van De Ven et al., 2001; Hartmann et al., 2012). Em nosso estudo, apesar da EtCO₂ ter aumentado significativamente nos 2 grupos (sem diferença estatística entre DPOC e controles), somos incapazes de afirmar se houve uma baixa reatividade ventilatória ao incremento do CO₂, uma vez que não avaliamos as variáveis da ventilação pulmonar. Portanto, apesar de não ser o escopo deste estudo, a disfunção endotelial e rigidez arterial provavelmente estão envolvidas na baixa RCO₂ na DPOC (Lavi et al., 2006). Não há estudos em DPOC que avaliaram ambas as respostas

vasculares, sistêmica e cerebral. Entretanto, em indivíduos diabéticos e hipertensos com disfunção endotelial periférica, havia também uma reduzida resposta cerebrovascular ao incremento do CO₂ (Lavi et al., 2006).

O ANV tem demonstrado estar alterado em diversas situações como na HAS (De Silva et al., 2013), disautonomia (Azevedo et al., 2011), Alzheimer (Kisler et al., 2017), AVC (Salinet et al., 2015), além de idosos (Flück et al., 2014) e tabagistas (Boms et al., 2010). Ainda não havia estudos demonstrando o comportamento do ANV em pacientes DPOC. Este estudo foi o primeiro a demonstrar reduzida resposta da VFSC ao estímulo motor. Existe um interesse exponencial sobre o papel da disfunção do ANV no declínio cognitivo (Beishon et al., 2017). Reduzido ANV está associado a um maior comprometimento da função cognitiva (Beishon et al., 2017; Sorond et al., 2013) e reduzida velocidade da marcha em idosos (Sorond et al., 2011). Também está associada a diversas causas de demência (Iadecola, 2017). Nós confirmamos esta hipótese evidenciando uma associação entre ANV e declínio cognitivo nos 2 grupos estudados. Ou seja, piores pontuações no MoCA se associaram a uma menor resposta vascular ao estímulo motor.

Ainda não se sabe se o comprometimento do ANV é o fator causal ou a consequência do processo degenerativo. Em processos degenerativos onde não há o dano direto ao parênquima cerebral, acredita-se que o estresse oxidativo e a disfunção endotelial sejam as possíveis causas para o comprometimento da bioviabilidade de NO e outros vasodilatadores e, como consequência, do ANV (Tarantini et al., 2017). Estudos em ratos, suportam a hipótese causal do dano vascular no desacoplamento neurovascular e declínio cognitivo (Tarantini et al., 2015). A inibição farmacológica na síntese de

mediadores vasodilatadores envolvidos no ANV causou a redução da VFSC ao estímulo neural associado ao maior declínio cognitivo (Tarantini et al., 2015). Além disso, o comprometimento do ANV induzido pela idade e o declínio cognitivo foi restaurado após o tratamento com resveratrol (dieta com propriedade antioxidante) em camundongos idosos (Zhao et al., 2013; Toth et al., 2014). Em outras palavras, o desacoplamento entre o FSC e a ativação neural leva ao desequilíbrio de oferta e demanda de oxigênio e substratos do metabolismo ao tecido cerebral, podendo levar ao comprometimento neural e da função cerebral (Tarantini et al., 2017).

A AR dinâmica do FSC tem a capacidade de responder à rápidas mudanças da PA em minutos ou segundos (Aaslid et al., 1989). Tem extrema importância em situações habitual como tossir, durante mudanças posturais e atividades físicas, protegendo o cérebro contra variações excessivas da PA (Claassen et al., 2021). Este estudo demonstrou que a AR dinâmica na DPOC foi similar à idosos saudáveis. Resultado semelhante foi encontrado em DPOC moderado (Lewis et al., 2018). Apesar disso, nós demonstramos uma forte correlação entre gravidade da DPOC e o ARI ($r=0,801$, $p=0,001$). Diferentemente das características dos pacientes DPOC no estudo de Lewis et al., (2018), mais da metade (65%) dos nossos pacientes DPOC eram graves ou muito graves.

Apesar da redundância entre os mecanismos regulatórios do FSC e a influência de cada um na AR, existem evidências de considerável interdependência entre eles (Willie et al., 2014; Salinet et al., 2015; Claassen et al., 2021). A função dos mecanorre reguladores (mecanismo miogênico) na AR foi demonstrada ser independente da função endotelial (McCarron et al., 1989; Lavi et al., 2003; Lavi et al., 2006). Indivíduos com disfunção

endotelial apresentavam comprometimento na RCO_2 mas mantinham a AR preservada (Lavi et al., 2006). Apesar da função endotelial não ter sido avaliada neste estudo, mecanismos dependentes do endotélio como o metabólico e neurogênico (Claassen et al., 2021) mostraram estar comprometidos nos indivíduos DPOC. No entanto, a AR preservada indica que o mecanismo pressórico esteja íntegro. Apesar destes resultados, como dito anteriormente, uma correlação forte entre VEF_1 e ARI poderia sugerir que paciente mais graves sofrem danos mais significativos nos vasos cerebrais podendo afetar diretamente o mecanismo miogênico.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Primeiramente, em relação ao uso do DTC, ele não reflete valores absolutos do FSC e sim a VFSC. Entretanto, é possível considerar que quaisquer alterações implícitas no FSC não sejam consequentes à mudanças no diâmetro da ACM (artéria insonada), que se mantém estável, e sim, da microcirculação cerebral (Giller et al., 1993). Segundo, fatores relacionados ao operador como diferença no ângulo de insonação e a possibilidade de outras artérias além da ACM serem insonadas também são consideradas. O capacete utilizado neste estudo permitiu a manutenção dos transdutores fixos na artéria cerebral insonada reduzindo as limitações operador dependente. Terceiro, as diferenças anatômicas inter-sujeito, incluindo a permeabilidade acústica de janelas temporais são também fatores com potenciais limitações do DTC. Apesar disso, a alta resolução temporal do DTC é fundamental para permitir a análise das respostas transitórias batimento-a-batimento da VFSC (Aaslid et al., 1989).

O estímulo motor do membro superior do lado dominante aumentou a VFSC de ambos os hemisférios cerebrais. Este comportamento tem sido descrito em prévios

estudos utilizando o mesmo protocolo de estímulo (Salinet et al., 2013; Salinet et al., 2014). O DTC tem uma ótima resolução temporal mas baixa espacial, portanto não pode ser utilizado para discriminar um estímulo focal. O fato da VFSC ter aumentado em ambos os hemisférios durante o estímulo motor, possivelmente expressa não apenas o estímulo motor, mas também um estímulo mental que envolve atenção, concentração e motivação.

Outra limitação foi que indivíduos DPOC mais graves caracterizados por hipoxemia em repouso com dependência de oxigênio não foram incluídos no estudo. Obviamente, na ausência de uma distribuição mais ampla da amostra, os resultados deste estudo não são generalizáveis à todos os pacientes DPOC. O fato de incluir pacientes hipoxêmicos poderia ser mais um fator confundidor para a análise da hemodinâmica cerebral. Para este fim, a coleta da gasometria arterial dos participantes DPOC foi fundamental. Por último, o fato da DPOC ser uma doença pulmonar, a análise ventilatória poderia agregar maiores informações sobre a relação entre a reatividade ventilatória e cerebrovascular. No entanto, a baixa resposta ventilatória parece não influenciar agudamente a reatividade cerebrovascular ao CO₂ em pacientes DPOC, estando envolvidos mecanismos diferentes de comprometimento (Van de Ven et al., 2001; Hartmann et al., 2012). Portanto, a avaliação ventilatória possuiria baixa relevância para o nosso estudo.

9. CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que a reatividade cerebrovascular e a ativação neural são reduzidas nos pacientes DPOC, em comparação aos não DPOC. Embora a AR tenha demonstrado ser preservada, uma correlação positiva entre VEF_1 e os 3 principais mecanismos que regulam o FSC (AR, ANV e RCO_2) foi encontrada. A gravidade da doença e o ANV foram associados ao pior declínio cognitivo. Estes resultados sugerem que a gravidade da doença parece impactar negativamente a hemodinâmica cerebral e estar relacionada à um maior declínio cognitivo. Entretanto, mais estudos são necessários para compreender a influência da gravidade da DPOC nos mecanismos reguladores do FSC.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral auto-regulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989; 20: 45–52.

Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci*. 2006; 21: 216–228.

Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296: 1473–1495.

Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A, Di Minno MND. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017; 12: 877–885.

Azevedo E, Castro P, Santos R, et al. Autonomic dysfunction affects cerebral neurovascular coupling. *Clin Auton Res* 2011; 21: 395–403.

Beishon L, Haunton VJ, Panerai RB, Robinson TG. Cerebral Hemodynamics in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59: 369–385.

Bernardi L, Casucci G, Haider T, Brandstätter E, Pocecco E, Ehrenbourg I, Burtscher M. Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1458–65.

Boms N, Yonai Y, Molnar S, et al. Effect of smoking cessation on visually evoked cerebral blood flow response in healthy volunteers. *J Vasc Res*. 2010; 47: 214–220.

Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Panerai RB. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 352–6.

Carr JM, Caldwell HG, Ainslie PN. Cerebral blood flow, cerebrovascular reactivity and their influence on ventilatory sensitivity. *Exp Physiol.* 2021; 106: 1425–1448.

Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation*. 2nd ed; USA; Morgan & Claypool Life Sciences; 2016.

Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 631–9.

Claassen JA, Zhang R, Fu Q, Witkowski S, Levine BD. Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing. *J Appl Physiol (1985).* 2007; 102: 870–7.

Claassen JA, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021; 101: 1487–1559.

Clarenbach C, Sievi NA, Kohler M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2017; 132: 15–20.

Csipo T, Cassidy BR, Balasubramanian P, Drevets DA, Ungvari ZI, Yabluchanskiy A. Endothelial Dysfunction and Impaired Neurovascular Coupling Responses Precede Cognitive Impairment in a Mouse Model of Geriatric Sepsis. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 644733.

De Silva TM, Faraci FM. Effects of angiotensin II on the cerebral circulation: role of oxidative stress. *Front Physiol* 2013; 3: 484.

Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry*. 2012; 72: 318–23.

Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1211–1218.

Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016; 3: 031411.

Fahey PJ, Hyde RW. "Won't breathe" vs "can't breathe". Detection of depressed ventilatory drive in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1983; 84: 19–25

Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol*. 2013; 591: 5809–21.

Filosa JA, Morrison HW, Iddings JA, Du W, Kim KJ. Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. *Neuroscience*. 2016; 323: 96–109.

Flück D, Beaudin AE, Steinback CD, et al. Effects of aging on the association between cerebrovascular responses to visual stimulation, hypercapnia and arterial stiffness. *Front Physiol*. 2014; 5: 49–60.

Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery*. 1993; 32: 737–41.

Gimbrone Michael A, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118: 620–636.

Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: e70–e88.

Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 100: 1059–64.

Hartmann SE, Pialoux V., Leigh R., Poulin MJ., Decreased cerebrovascular response to CO₂ in post-menopausal females with COPD: role of oxidative stress. *Eur Respir J.* 2012; 40: 1354–1361

Hlavati M, Buljan K, Tomić S, Horvat M, Butković - Soldo S. Impaired cerebrovascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurol Belg.* 2019; 119:567–575.

Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4: 435–59.

Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017; 96: 17–42.

Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ. Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO₂ in the hypocapnic-hypercapnic range in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 129–137.

Jacono FJ. Control of ventilation in COPD and lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 189: 371–376.

Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 12: 1–16.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959; 39: 183–238.

Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 1964; 14(suppl): 201–204.

Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E. Brain function and blood flow. *Sci Am*. 1978; 239: 62–71.

Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation*. 2003; 107: 1901–5.

Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2006; 291: H1856–H1861.

Lewis N, Gelinas JCM, Ainslie PN, Smirl JD, Agar G, Melzer B, Rolf JD, Eves ND. Cerebrovascular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the impact of exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 316: H380–H391.

Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2019; 53: 100916.

Maggio P, Salinet AS, Robinson TG, Panerai RB. Influence of CO₂ on neurovascular coupling: interaction with dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular reactivity. *Physiol Rep*. 2014; 2: e00280.

Mardimae A, Balaban DY, Machina MA, Battisti-Charbonney A, Han JS, Katznelson R, Minkovich LL, Fedorko L, Murphy PM, Wasowicz M, Naughton F, Meineri M, Fisher

JA & Duffin J. The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflugers Arch*, 2012; 464, 345–351.

Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992; 23: 668–73.

McCarron JG, Osol G, Halpern W. Myogenic responses are independent of the endothelium in rat pressurized posterior cerebral arteries. *Blood Vessels*. 1989; 26: 315–319.

Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28: 34–40.

Mizumoto N. Regulação do fluxo sanguíneo cerebral. In: Stávale MA. Bases da terapia intensiva neurológica. São Paulo: Santos, 1996. p. 1-12.

Montserrat-Capdevil J, Godoy P., Barbé JR., Pifarré J., Alsedà M., Ortega M. Overview of the Impact of Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2017; 195: 77–85.

Moreau KL, Hildreth KL, Klawitter J, Blatchford P, Kohrt WM. Decline in endothelial function across the menopause transition in healthy women is related to decreased estradiol and increased oxidative stress. *Geroscience*. 2020; 42: 1699–1714.

Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children part 2: autoregulation. *J Neurosurg*. 1989; 71: 72–76

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief

screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 695–699.

Nasreddine ZS. MoCA cognitive assessment FAQ. MoCA cognitive assessment. [cited 2022 June 28]. Available from: <https://www.mocatest.org/faq/>.

Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Kubo S, Araki M, Mukai T, et al. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease. *Hypertens Res.* 2015; 38: 291–7.

Palazzo P, Maggio P, Altavilla R, Di Flaviani A, Giordani I. Cerebral hemodynamics and systemic endothelial function are already impaired in well-controlled type 2 diabetic patients, with short-term disease. *PLoS One.* 2013; 31; 8: e83287.

Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998; 19: 305–38.

Panerai RB, Kerins V, Fan L, Yeoman PM, Hope T, Evans DH. Association between dynamic cerebral autoregulation and mortality in severe head injury. *Br J Neurosurg.* 2004; 18: 471–479.

Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovasc Eng.* 2008; 8: 42–59.

Payne S. *Cerebral Autoregulation: Control of Blood Flow in the Brain.* 1st ed. Springer; 2016.

Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28: 1–238

Phillips AA, Chan FH, Zheng MMZ, Krassioukov AV, Ainslie PN. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36: 647–64.

Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Brusselle GG, Ikram MA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 251–8.

Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25: E7.

Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*. 1988; 19: 963–9.

Roy CS & Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physio*. 1890; 11: 85–108.

Sorond FA, Kiely DK, Galica A, Moscufo N, Serrador JM, Iloputaife I, et al. Neurovascular coupling is impaired in slow walkers: the MOBILIZE Boston Study. *Ann Neurol*. 2011; 70: 213–20.

Sorond FA, Hurwitz S, Salat DH, Greve DN, Fisher ND. Neurovascular coupling, cerebral white matter integrity, and response to cocoa in older people. *Neurology*. 2013; 81: 904–9.

Tarantini, S., Tran, CHT., Gordon, GR., Ungvari, Z., Csiszar, A. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Experimental Gerontology*. 2017; 94: 52–58.

Tymko MM, Ainslie PN, Smith KJ. Evaluating the methods used for measuring cerebral blood flow at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2018; 118: 1527–1538.

Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain? *Pulse (Basel)*. 2016; 3: 182–189.

Salinet AS, Robinson TG, Panerai RB. Active, passive, and motor imagery paradigms: component analysis to assess neurovascular coupling. *J Appl Physiol (1985)*. 2013; 114: 1406–12.

Salinet AS, Panerai RB, Robinson TG. The longitudinal evolution of cerebral blood flow regulation after acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014; 4: 186–97.

Salinet ASM, Robinson TG, Panerai RB. Effects of cerebral ischemia on human neurovascular coupling, CO₂ reactivity, and dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol (1985)*. 2015; 118: 170–7.

Salinet AS, Silva NC, Caldas J, de Azevedo DS, de-Lima-Oliveira M, Nogueira RC, Conforto AB, Texeira MJ, Robinson TG, Panerai RB, Bor-Seng-Shu E. Impaired cerebral autoregulation and neurovascular coupling in middle cerebral artery stroke: Influence of severity? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39: 2277–2285.

Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, De Palo M, Massari F, Giordano P, Ciccone MM. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. *Free Radic Res*. 2019; 53: 579–595.

Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* 2006; 53: 77–82.

Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, et al. (2006). Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with alzheimer disease. *Stroke*. 2006; 37: 1010–1015.

Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1900164.

Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Gordon AL, Bolton CE. Risk of incident dementia and cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A large UK population-based study. *Respir Med*. 2020; 177: 106288.

Smirl JD, Wright AD, Bryk K, van Donkelaar P. Where's Waldo? The utility of a complicated visual search paradigm for transcranial Doppler-based assessments of neurovascular coupling. *J Neurosci Methods*. 2016; 270: 92–101.

Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Boutou AK. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Res*. 2021; 7: 00983–2020.

Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995; 26: 1014–9.

Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 312: H1–H20.

Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Goswami N, Vanfleteren LE, Franssen FME, Wouters EFM, Boever P. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11: 1021–1031.

Van de Ven MJ, Colier WN, Van der Sluijs MC, Kersten BT, Oeseburg B, Folgering H. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. *Eur Respir J*. 2001; 18: 61–8.

Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, Puccinelli F, Bonaffini N. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur Neurol*. 2007; 58: 84–9.

Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pepin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014; 145: 861–875.

Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014; 592: 841–59.

Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, Russell D. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 371–8.

Xie F and Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 403–408.

Yildiz S, Kaya I, Cece H, Gencer M, Ziylan Z, Yalcin F, Turksoy O. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow. *Clin Imaging*. 2012; 36: 185–90.

Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e6836.

Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic

Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18: 451.e1–451.e11.

Zhao YN, Li WF, Li F, Zhang Z, Dai YD, Xu AL, Qi C, Gao JM, Gao J. Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 435: 597–602.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr. scand.* 1983; 67: 361–370.

11. ANEXOS

11.1 ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Avaliação da Hemodinâmica Cerebral na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes Carvalho e Dra. Ângela Salomão Macedo Salinet

PESQUISADOR EXECUTANTE: Daniel Imay Corrêa – Fisioterapeuta pós-graduando

PESQUISADORES ASSOCIADOS: Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu

Dr. Ricardo de Carvalho Nogueira

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da USP

Convidamos o(a) senhor(a) à participar deste estudo que tem como objetivo avaliar a circulação sanguínea da cabeça das pessoas que tem a sua doença, a DPOC.

Apesar dos seus sintomas serem mais respiratórios, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) pode provocar diversas alterações em todo o seu organismo como no coração, vasos sanguíneos, ossos e músculos e isto pode aumentar ainda mais os seus problemas de saúde. Por causa disto, estamos desenvolvendo um estudo para compreendermos os problemas nos vasos sanguíneos da cabeça e como isto influencia a sua saúde.

Ainda não se sabe o motivo que esta doença pode levar a alterações na circulação cerebral e nem as quais são as consequências disto. Nós esperamos que os resultados deste estudo aumentem o conhecimento dos fatores que afetam a saúde dos doentes e que possa ajudar a equipe de saúde no melhor tratamento da DPOC.

Caso o(a) Sr(a) aceite em participar, pediremos que venha ao hospital em um único dia, que será agendado segundo a sua disponibilidade. Neste dia, faremos um exame de ultrassom para avaliar os vasos sanguíneos da sua cabeça e pescoço. Este é um exame não invasivo (ou seja, não tem agulha), não causa dor e não transmite irradiação para o corpo. Para realizar este exame, o(a) Sr(a) permanecerá deitado(a), com a cabeceira da cama elevada, durante o teste numa sala tranquila e confortável por em média 30 minutos. Nos últimos 5 minutos, o(a) Sr(a) respirará através de uma máscara facial para entendermos como os gases respiratórios afetam a circulação cerebral. Até o presente momento, muitos estudos já foram realizados utilizando este mesmo teste e não conhecemos nenhum problema que tenha sido relatado. Durante o exame, nós ficaremos medindo a sua pressão arterial e os batimentos cardíacos. Estes procedimentos também não causam dor ou desconforto.

Apesar do exame com ultrassom não fornecer nenhum benefício direto para suas possíveis queixas de saúde, caso o(a) Sr(a) aceite participar do estudo, nós lhe informaremos o resultado do exame de como está o funcionamento das principais artérias da sua cabeça e

pescoço. Estas informações podem ajudar o(a) Sr(a) no diagnóstico de possíveis doenças como: obstruções nas artérias e alterações do formato dos vasos sanguíneos.

Depois deste exame, o(a) Sr(a) precisará fazer um exame de sangue coletado através do pulso de um dos braços, chamado gasometria arterial. O(A) Sr(a) deverá ficar sentado, com o braço estendido, seu pulso descansando em um pequeno travesseiro. Para realizar este exame, será necessário fazer uma “picada de agulha” no seu braço. Porém, esta coleta será feita numa sala fechada com um profissional experiente e treinado. A única dor que o(a) Sr(a) sentirá será uma picada de agulha. Este é um desconforto local leve a moderado mas que passará em menos de um minuto. Esse exame é feito rotineiramente no hospital e ele nos dará informações sobre como os pulmões estão entregando o oxigênio ao sangue e eliminando o dióxido de carbono.

O(a) Sr(a) ou seu familiar tem garantido a plena liberdade de recusar a participar ou retirar o consentimento a qualquer momento do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição, sem penalidades, de sigilo e privacidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Informo que o(a) Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais deste estudo a qualquer tempo, desde que os solicite. Asseguro o(a) Sr(a) que não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo os exames. Informo também que o(a) Sr(a) não terá compensação financeira relacionada à sua participação. Informo ao(a) Sr(a) que os dados obtidos por esta pesquisa são sigilosos e que somente serão usados para produção de conhecimento relacionado ao DPOC e para publicação em revistas científicas.

Informo que o(a) Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer etapa do estudo. O pesquisador executante deste estudo é o **Dr. Daniel Imay Corrêa** que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho, 255, Hospital das Clínicas – Instituto Central – 5º andar – Laboratório Neurossonologia, telefone 2661-7224 e celular 99606-2438**. Porém, caso o(a) Sr(a) tenha alguma dúvida ou problema pode também contatar o **Dr. Celso R. Carvalho na Faculdade de Medicina, localizada na Av. Dr. Arnaldo, 455** ou a **Dra. Angela M. Salinet no laboratório de Neurossonologia localizado no endereço acima descrito. Para falar diretamente com eles, utilize os seguintes telefones 11-98415-3234 (Dr. Celso) e 11-94915-0411 (Dra. Angela)**. Se o(a) Sr(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre os procedimentos éticos desta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11)2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 E-mail: cappesq@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação da Hemodinâmica Cerebral na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”**.

Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável Dr. Celso R. Carvalho ou pessoa(s) por ele delegada(s) com o Dr. Daniel Imay Corrêa ou Dra Angela M. Salinet sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e garantias. também que minha participação é isenta de despesas para ambas as partes. Ao assinar este documento, concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisado

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:.....

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO:..... Nº.....

APTO:.....

BAIRRO:.....

CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

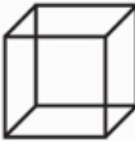
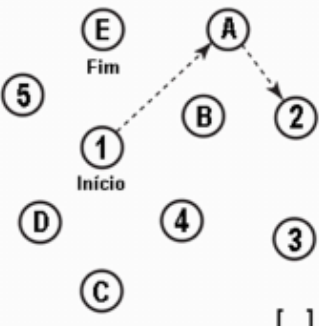

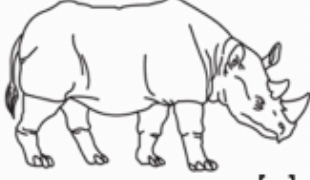
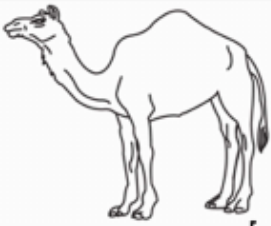
Data ____ / ____ / ____

11.2 ANEXO II – Ficha de coleta de dados

| FICHA DE AVALIAÇÃO | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------|
| Grupo: | | | | | |
| Dados Pessoais | | | Data: | | |
| Nome: | | | RG/CPF | | |
| Data de Nascimento: | | | Idade: | | |
| Peso: | Altura: | IMC: | Gênero: | | |
| Profissão: | | | Escolaridade: | | |
| Não fumante: | Atual: | Ex: | A/M: | | |
| Comorbidades: | | | | | |
| Medicações em uso/dose: | | | | | |
| Espirometria: CVF: | | VEF1: | VEF1/CVF: | | |
| Gasometria: Ph: | PaO2: | PaCO2: | HCO3: | BE: | SatO2: |
| Estenose de cartótida > 50%: Sim: | | Não: | | | |
| Queda ou síncope no último ano: Sim: | | Não: | | | |
| Protocolo | | | | | |
| Autorregulação: TI: _____ TF: _____ | | | | | |
| ACM: | | | | | |
| PA: | | | | | |
| FC: | | | | | |
| ETCO2: | | | | | |
| Acoplamento Neurovascular: TI: _____ TM: _____ TF: _____ | | | | | |
| Inicial: | | | Durante: | | |
| ACM: | | | ACM: | | |
| PA: | | | PA: | | |
| FC: | | | FC: | | |
| ETCO2: | | | ETCO2: | | |
| Reatividade ao CO2: | | | | | |
| TI: _____ | | TCOI: _____ | | TCOF: _____ | |
| Repouso | | | Durante | | |
| ACM: | | | ACM: | | |
| PA: | | | PA: | | |
| FC: | | | FC: | | |
| ETCO2: | | | ETCO2: | | |

11.3 ANEXO III – Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|--------------|-----|-----|-----|-------------------------------------------|-----|--------------|--|--|--|--|--|---------------|--|
| VISUOESPACIAL / EXECUTIVA | |  Copiar o cubo | Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos) | Pontos | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  [] | [] | [] | [] [] [] Contorno Números Ponteiros | _/5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NOMEAÇÃO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  [] |  [] |  [] | _/3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MEMÓRIA | Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> | | Rosto | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | 1ª tentativa | | | | | | 2ª tentativa | | | | | | Sem Pontuação | |
| | Rosto | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1ª tentativa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2ª tentativa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ATENÇÃO | Leia a sequência de números (1 número por segundo) | O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2 | _/2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LINGUAGEM | Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [] | O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. [] | _/2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ABSTRAÇÃO | Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua | | | | _/2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EVOCAÇÃO TARDIA | Deve recordar as palavras SEM PISTAS | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table> | Rosto | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | [] | [] | [] | [] | [] | Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS | _/5 | | | | | | | | |
| Rosto | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [] | [] | [] | [] | [] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OPCIONAL | Pista de categoria Pista de múltipla escolha | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ORIENTAÇÃO | [] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade | | | | _/6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| © Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP - SP 2007) | | | | TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

11.4 ANEXO IV – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> | <p>D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> |
| <p>D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Não tanto quanto antes</p> <p>2 () Só um pouco</p> <p>3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> | <p>A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p> |
| <p>A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p> | <p>D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</p> <p>3 () Completamente</p> <p>2 () Não estou mais me cuidando como deveria</p> <p>1 () Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> |
| <p>D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Atualmente um pouco menos</p> <p>2 () Atualmente bem menos</p> <p>3 () Não consigo mais</p> | <p>A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p> |
| <p>A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p> | <p>D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Um pouco menos do que antes</p> <p>2 () Bem menos do que antes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |
| <p>D (6) Eu me sinto alegre:</p> <p>0 () A maior parte do tempo</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p> | <p>A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Não sinto isso</p> |
| <p>A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p> | <p>D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 () Quase sempre</p> <p>1 () Várias vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |